

# Фармакология спорта





100

100

100

2000	100
2001	100
2002	100
2003	100
2004	100
2005	100
2006	100
2007	100
2008	100
2009	100
2010	100
2011	100
2012	100
2013	100
2014	100
2015	100
2016	100
2017	100
2018	100
2019	100
2020	100
2021	100
2022	100
2023	100
2024	100
2025	100
2026	100
2027	100
2028	100
2029	100
2030	100
2031	100
2032	100
2033	100
2034	100
2035	100
2036	100
2037	100
2038	100
2039	100
2040	100
2041	100
2042	100
2043	100
2044	100
2045	100
2046	100
2047	100
2048	100
2049	100
2050	100
2051	100
2052	100
2053	100
2054	100
2055	100
2056	100
2057	100
2058	100
2059	100
2060	100
2061	100
2062	100
2063	100
2064	100
2065	100
2066	100
2067	100
2068	100
2069	100
2070	100
2071	100
2072	100
2073	100
2074	100
2075	100
2076	100
2077	100
2078	100
2079	100
2080	100
2081	100
2082	100
2083	100
2084	100
2085	100
2086	100
2087	100
2088	100
2089	100
2090	100
2091	100
2092	100
2093	100
2094	100
2095	100
2096	100
2097	100
2098	100
2099	100
2100	100

10

100

1998

100

1998

100

[illegible]

100

1998

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

10

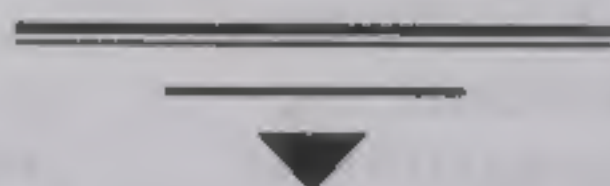
10

\_\_\_\_\_



# **Фармакология спорта**

ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ  
С. А. ОЛЕЙНИКА, Л. М. ГУНИНОЙ, Р. Д. СЕЙФУЛЛЫ



Киев  
Олимпийская литература



ББК 75.0  
Ф24

Авторский коллектив:

Н. А. Горчакова, Я. С. Гудивок, Л. М. Гунина, Т. А. Девяткина, В. Н. Ильин,  
А. И. Канюка, В. А. Козловский, Р. Б. Косуба, Ю. В. Марушко, С. А. Олейник,  
З. Г. Орджоникидзе, Н. Ю. Пимоненко, В. Н. Платонов, Е. А. Рожкова,  
Р. Д. Сейфулла, С. Б. Середенин, А. В. Скальный, И. С. Чекман

Ф24 Фармакология спорта / Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М. [и др.]; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. — К. : Олимп. л-ра, 2010. — 640 с. : ил., табл. — Библиогр. : С. 631—639.  
ISBN 978-966-8708-21-3

В книге на основе современных данных медицинских, биологических и спортивно-педагогических дисциплин освещены основные положения фармакологии спорта как сферы научного знания и практической деятельности. Подробно рассмотрены фундаментальные положения общей фармакологии применительно к фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов, а также спортивно-медицинские аспекты их применения при интенсивных физических нагрузках разной направленности.

Представлена частная фармакология препаратов различных групп с определением сферы их применения. Охарактеризованы диетические добавки, отмечены их отличия от лекарственных средств. Особый акцент сделан на группах фармакологических средств эргогенной направленности, обладающих цитопротекторным эффектом в отношении жизненно важных органов. Дана фармакологическая характеристика основных допинговых веществ, показано их влияние на здоровье, качество жизни и спортивное долголетие спортсменов.

Подробно освещена роль Международного олимпийского комитета и Всемирного антидопингового агентства в борьбе с применением допинга в спорте и намечены возможные пути решения этой важной проблемы.

Для преподавателей медицинских и спортивных вузов, фармакологов, научных работников, спортивных врачей и тренеров.

У книзі на основі сучасних даних медичних, біологічних і спортивно-педагогічних дисциплін висвітлено основні положення фармакології спорту як сфери наукового знання та практичної діяльності. Докладно розглянуто фундаментальні положення загальної фармакології стосовно фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських препаратів, а також спортивно-медичні аспекти їх застосування під час інтенсивних фізичних навантажень різної спрямованості.

Наведено приватну фармакологію препаратів різних груп із визначенням сфери їх застосування. Дано характеристику дієтичних домішок, визначено їх відмінність від лікарських засобів. Особливий акцент зроблено на групах фармакологічних засобів ергогенної спрямованості, що мають цитопротекторний ефект стосовно життєво важливих органів. Дано фармакологічну характеристику основних допингових засобів, показано їх вплив на здоров'я, якість життя та спортивне довголіття спортсменів.

Докладно висвітлено роль Міжнародного олімпійського комітету і Всесвітнього антидопингового агентства у боротьбі з використанням допінгу у спорті та намічено можливі способи вирішення цієї важливої проблеми.

Для викладачів медичних і спортивних ВНЗ, фармакологів, науковців, спортивних лікарів і тренерів.

ISBN 978-966-8708-21-3

ББК 75.0+52.81

© Издательство НУФВСУ "Олимпийская литература", 2010



# Оглавление



<b>Об авторах</b>	<b>5</b>
<b>Предисловие</b>	<b>6</b>
<b>глава 1. Общие аспекты фармакологии спорта</b>	<b>9</b>
ФАРМАКОЛОГИЯ СПОРТА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЗАДАЧИ, СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫМИ, КЛИНИЧЕСКИМИ И СПОРТИВНЫМИ ДИСЦИПЛИНАМИ	9
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ СПОРТА	13
ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИХ ОЦЕНКА	41
МЕТОДОЛОГИЯ ФАРМАКОЛОГИИ СПОРТА	49
<b>глава 2. Частная фармакология спорта</b>	<b>100</b>
ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ	100
АКТОПРОТЕКТОРЫ	102
АДАПТОГЕНЫ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА	106
НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	138
ПСИХОЭНЕРГИЗАТОРЫ	143
АНТИОКСИДАНТЫ	148
АНТИГИПОКСАНТЫ	154
РЕПАРАНТЫ	162
НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ	164
КАРДИОПРОТЕКТОРЫ	173
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	182
ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЕЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ	191
ГЕПАТОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	197
ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ	230
ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	231
ПРЕПАРАТЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ	255
ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ	271
АНАЛГЕТИКИ	290
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	297
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	306
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ	315
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ	328



СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ	352
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	362
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА	366
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ	371
ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ	380
ПРЕПАРАТЫ АМИНОКИСЛОТ	382
НЕСТЕРОИДНЫЕ АНАБОЛИКИ (НЕСТЕРОИДНЫЕ АНАБОЛИЗАТОРЫ)	388
НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ	399
ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В БОДИБИЛДИНГЕ	417
ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ И ИХ РОЛЬ В ПОВЫШЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ	418
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА СПОРТИВНОЙ ЛОШАДИ	451
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ СОБОЙ	469
<b>глава 3. Фармакологические средства и другие субстанции, запрещенные в спорте</b>	<b>470</b>
ИСТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДОПИНГА В СПОРТЕ	470
ПОНЯТИЯ О ДОПИНГОВЫХ СРЕДСТВАХ И МЕТОДАХ	473
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДОПИНГА В СПОРТЕ	476
АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ (ПОДКЛАСС S 1.1)	484
ДРУГИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ (ПОДКЛАСС S 1.2)	499
ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА (КЛАСС S 2)	502
$\beta_2$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ (КЛАСС S 3)	522
ГОРМОННЫЕ АНТАГОНИСТЫ И МОДУЛЯТОРЫ (КЛАСС S 4)	528
ДИУРЕТИКИ И ДРУГИЕ МАСКИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА (КЛАСС S 5)	548
СТИМУЛЯТОРЫ (КЛАСС S 6)	564
НАРКОТИКИ (КЛАСС S 7)	576
КАННАБИНОИДЫ (КЛАСС S 8)	581
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (КЛАСС S 9)	584
АЛКОГОЛЬ (КЛАСС P 1)	589
$\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (КЛАСС P 2)	589
ГЕННЫЙ ДОПИНГ	594
ОСОБЫЕ СУБСТАНЦИИ	601
ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СПОРТСМЕНАМ	602
СПОСОБЫ МАСКИРОВКИ ЗАПРЕЩЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВЕЩЕСТВ	602
ДОПИНГОВАЯ ЭКСПЕРТИЗА	604
БОРЬБА МОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПИНГА	605
РОЛЬ ВСЕМИРНОГО АНТИДОПИНГОВОГО АГЕНТСТВА В КОНТРОЛЕ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОПИНГА В СПОРТЕ	611
ПОСЛЕДНЯЯ РЕДАКЦИЯ ВСЕМИРНОГО АНТИДОПИНГОВОГО КОДЕКСА-2009	619
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАПРЕЩЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	620
БОРЬБА С ДОПИНГОМ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ СПОРТЕ	624
ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ДОПИНГА В СПОРТЕ	628
<b>Список литературы</b>	<b>631</b>



## Об авторах

---



ГОРЧАКОВА Н. А. — доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца

ГУДИВОК Я. С. — доктор медицинских наук, профессор, академик Украинской академии наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Ивано-Франковского национального медицинского университета

ГУНИНА Л. М. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией стимуляции работоспособности и адаптационных реакций в спорте высших достижений НИИ Национального университета физического воспитания и спорта Украины

ДЕВЯТКИНА Т. А. — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Украинской медицинской стоматологической академии

ИЛЬИН В. Н. — доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биологии спорта Национального университета физического воспитания и спорта Украины

КАНЮКА А. И. — доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и токсикологии Львовской национальной академии ветеринарной медицины им. С. З. Гжицкого

КОЗЛОВСКИЙ В. А. — врач-кардиолог, зам. директора по научной работе фармацевтической фирмы "ФарКос"

КОСУБА Р. Б. — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Буковинского государственного медицинского университета

МАРУШКО Ю. В. — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца

ОЛЕЙНИК С. А. — доктор биологических наук, профессор, зам. директора НИИ Национального университета физического воспитания и спорта Украины

ОРДЖОНИКИДЗЕ З. Г. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, главный врач Московского НПЦ спортивной медицины

ПИМОНЕНКО Н. Ю. — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры материаловедения Киевского национального университета технологий и дизайна

ПЛАТОНОВ В. Н. — доктор педагогических наук, профессор, академик Украинской академии наук, ректор Национального университета физического воспитания и спорта Украины

РОЖКОВА Е. А. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, зам. главного врача по научной работе Московского НПЦ спортивной медицины

СЕЙФУЛЛА Р. Д. — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и антидопингового контроля Московского НПЦ спортивной медицины

СЕРЕДЕНИН С. Б. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, вице-президент РНО фармакологов, член комиссии по кадрам и премиям МО "Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacology" (CINP), лауреат Государственной премии СССР и Государственной премии РФ, директор ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН

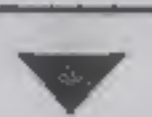
СКАЛЬНЫЙ А. В. — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и антидопингового контроля Московского НПЦ спортивной медицины, президент АНО "Центр биотической медицины", зав. кафедрой нутрициологии и биоэлементологии, директор НИИ биоэлементологии Оренбургского государственного университета, зав. лабораторией металломики Института аналитических и нанотехнологий, зам. директора по научной работе ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

ЧЕКМАН И. С. — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Украины и Академии медицинских наук Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца.



# Предисловие

---



Резкое возрастание в последние десятилетия политической значимости спорта, его интенсивная коммерциализация, остро возросшая конкуренция на международной спортивной арене стимулировали широкое внедрение в спорт различных достижений научно-технического прогресса, поиск новых путей повышения эффективности подготовки и соревновательной деятельности спортсменов. В этих условиях применение в системе подготовки спортсменов различных внутренировочных эргогенных факторов постепенно превратилось в одну из наиболее важных и эффективных составляющих современного спорта, дающих возможность повысить порог возможностей организма человека.

Эргогенные средства, используемые в современном спорте, подразделяются на несколько групп, к первой из них относятся различные лекарственные средства и диетические добавки, оказывающие эргогенное воздействие или создающие предпосылки для повышения работоспособности спортсменов в результате применения традиционных средств тренировки. Эргогенные фармакологические средства — это лекарственные препараты и диетические добавки синтетического, растительного и животного происхождения, объединенные общим понятием “биологически активные вещества”. Они являются наиболее универсальными, поскольку применяются представителями всех видов спорта при выполнении тренировочных и соревновательных нагрузок практически в любых условиях окружающей среды.

Современная спортивная наука требует разработки и использования адекватного фармакологического обеспечения для поддержания и возрастания физической работоспособности, ускорения восстановительных процессов и адаптации к сверхинтенсивным физическим нагрузкам, особенно в спорте высших достижений,

профилактики перетренированности и спортивного травматизма. При огромном многообразии существующих средств фармакологической поддержки физической работоспособности необходима их систематизация и знание механизмов влияния и основных точек приложения с учетом вида спорта и конкретной дисциплины, уровня спортивного мастерства, периода подготовки, а также возрастных и гендерных различий.

Фармакология спорта является относительно новым, но очень активно прогрессирующим направлением клинической и экспериментальной фармакологии. Цель спортивной фармакологии как науки — разработка, изучение и практическое внедрение биологически активных веществ для повышения адаптации спортсменов к сверхинтенсивным физическим нагрузкам, а одна из основных практических задач этой дисциплины — медикаментозная коррекция факторов, лимитирующих физическую работоспособность спортсменов. Весь потенциал незапрещенных фармакологических средств может быть реализован для улучшения процессов восстановления организма спортсменов после интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок современного спорта, повышения общей и специальной спортивной работоспособности, а также для лечения и реабилитации атлетов с целью продления спортивного долголетия и улучшения качества жизни.

Кроме того, в связи с совершенствованием и ужесточением допинг-контроля крайне важно, чтобы медикаментозные препараты и диетические добавки, широко применяемые в спорте, не содержали допинговых субстанций, обеспечивая при этом выраженный эргогенный эффект. Это диктует необходимость для спортивного врача и фармаколога максимально полного знания о компонентах того или иного препарата либо диетической добавки.



К сожалению, специальная литература бедна информацией, отражающей все многообразие биологически активных веществ, которые могут оказаться эффективными в системе подготовки, возможности и пути их использования в тренировочной и соревновательной деятельности. Настоящая книга, написанная ведущими специалистами Украины и России, имеющими большой опыт научной и практической работы в области фармакологии спорта, призвана восполнить этот пробел. Она состоит из трех глав, в каждой из которых освещены ключевые положения и проблемы фармакологии спорта.

Первая глава посвящена общим проблемам фармакологии спорта. В ней изложены основные положения общей фармакологии в ракурсе их приложения к практике спортивной подготовки. Подробно рассмотрены фундаментальные положения общей фармакологии применительно к фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов и пищевых добавок при интенсивных физических нагрузках разной направленности. Представлена информация по правилам проведения доклинических и клинических исследований биологически активных веществ, которые предполагается использовать в практике спортивной подготовки, обоснована идея коррекции факторов, лимитирующих спортивную работоспособность, с помощью биологически активных веществ, являющаяся наиболее обоснованной и приемлемой, так как позволяет сократить до минимума количество применяемых препаратов, дать четкое обоснование их применению. С практической точки зрения чрезвычайно важным является материал, посвященный использованию биологически активных веществ спортсменами, специализирующимися в видах спорта разной направленности в зависимости от периода подготовки.

Во второй главе представлена частная фармакология препаратов различных групп, дана фармакологическая характеристика лекарственных средств и диетических добавок. Характеризуя незапрещенные биологически активные вещества, применяемые в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки, авторы приводят общемедицинские показания, противопоказания, побочные эффекты, а для некоторых групп препаратов — клинические проявления передозировки. Особый акцент сделан на группах препаратов, повышающих работоспособность (психомоторные стимуляторы, адаптогены, ноотропные средства, фосфагены), обладающих

протекторным эффектом в отношении жизненно важных органов (кардио-, нейро-, хондро-, гепатопротекторов). Выделены и подробно описаны также антигипоксанта, антиоксиданты, витаминные препараты, средства, влияющие на кроветворение и реологическое состояние крови, иммуномодуляторы, противовоспалительные и противоаллергические средства, медикаменты, влияющие на функцию дыхательной системы. Охарактеризованы диетические добавки, отмечены их отличия от лекарственных средств, даны рекомендации по их применению в олимпийском, профессиональном и любительском спорте. Впервые также освещены некоторые вопросы ветеринарной спортивной фармакологии, которые, к сожалению, до сих пор вообще находились в "тени".

Третья глава посвящена одной из наиболее сложных и противоречивых проблем современного спорта — проблеме допинга. Ни для кого не является секретом тот факт, что вещества, отнесенные Всемирным антидопинговым агентством (WADA) к запрещенным и классифицируемые как допинг, в последние десятилетия очень широко распространены в спорте. Действие многих из этих веществ действительно опасно для здоровья и жизни спортсменов, стимулирует агрессивность и идет вразрез с морально-этическими нормами спорта. Для контроля и борьбы с допингом создана широкая сеть антидопинговых лабораторий, деятельность которых координируется WADA и осуществляется на основании положений Всемирного антидопингового кодекса. Однако сложность и противоречивость самой проблемы допинга в спорте, отсутствие четкой грани между разрешенным и запрещенным, несовершенство антидопингового законодательства, недостаточная объективность методов контроля, усугубленные субъективизмом при подходе к проблеме и путям ее решения со стороны руководителей WADA, их стремление поставить антидопинговую службу над спортом столь усугубили эту проблему, что она стала тормозом на пути развития современного спорта, особенно олимпийского, угрозой его авторитету и стабильности.

В связи с этим в третьей главе представлена информация, касающаяся распространенности допинга в спорте и истории борьбы с его применением. Авторами дана фармакологическая характеристика основных допинговых веществ, показано их влияние на здоровье, качество жизни и спортивное долголетие спортсменов, а также



на эффективность тренировочной и соревновательной деятельности. Разумеется, такая информация ни в коем случае не преследует цели "рекламы" запрещенных в спорте веществ. Наоборот, авторы данной книги являются принципиальными противниками применения допинга в спорте, приводят аргументы, почему не следует его использовать как с морально-этической, так и медицинской точек зрения. Однако запрет на применение того или иного лекарственного средства или медицинского метода должен быть в достаточной степени обоснован как с научно-медицинских, так и с морально-этических позиций. Только в таком случае запрет станет понятным и приемлемым и для спортивных медиков, и для тренеров, и для самих спортсменов. Сегодня, к сожалению, ситуация другая — запрет на применение ряда препаратов обоснован недоста-

точно. Не вызывает сомнений тот факт, что если ситуацию не изменить, а решение проблемы допинга не переместить в научно обоснованное русло, не увязать его с достижениями фармакологической науки, современный спорт может безвозвратно утратить многое из того, что обеспечило его популярность и признание мировым сообществом.

Книга рассчитана на преподавателей медицинских и спортивных вузов, фармакологов, научных работников, спортивных врачей и тренеров, других специалистов, заинтересованных в развитии спортивной фармакологии как отрасли научного знания, сферы практической деятельности и учебной дисциплины. Авторы с благодарностью примут от читателей как замечания и конструктивные пожелания, так и объективную критику.

Ф.  
фарма  
расши  
низма  
высш  
ността  
приме  
раты"  
как ле  
добавк  
ных и  
достиг  
та, по  
ние пр  
работо  
способ  
нию ре  
Фар  
маколо  
иятия  
в течен  
ученых  
СССР  
трии, с  
являют  
больны  
ной ста  
при так  
дуумов,  
маколог  
значител  
Уста  
ности ч  
гическис



# ГЛАВА 1

## Общие аспекты фармакологии спорта

Н. А. Горчакова, Я. С. Гудивок, Л. М. Гунина, Р. Б. Косуба, С. А. Олейник,  
З. Г. Орджоникидзе, Е. А. Рожкова, Р. Д. Сейфулла, С. Б. Середенин

### **ФАРМАКОЛОГИЯ СПОРТА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЗАДАЧИ, СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫМИ, КЛИНИЧЕСКИМИ И СПОРТИВНЫМИ ДИСЦИПЛИНАМИ**

Фармакология спорта — это, прежде всего, фармакология здорового человека, позволяющая расширить возможности приспособления организма к чрезвычайно большим нагрузкам спорта высших достижений, которые граничат с возможностями конкретного спортсмена. Рациональное применение препаратов (под понятием “препараты” в фармакологии спорта следует понимать как лекарственные средства, так и диетические добавки — ДД) при экстремальных тренировочных и соревновательных нагрузках способствует достижению собственного рекордного результата, поэтому фармакология спорта изучает влияние препаратов, которые повышают физическую работоспособность, психическую устойчивость и способность организма к быстрому восстановлению ресурсов спортсмена.

Фармакология спорта является частью фармакологии здорового человека. В принципе, понятия “здоровый человек” и “больной человек” в течение многих лет были предметом дискуссий ученых-медиков всего мира. Так, академик АМН СССР О. Кербинов, специалист в области психиатрии, считал, что примерно 30 % жителей страны являются абсолютно здоровыми, 30 % абсолютно больными, а остальные находятся в промежуточной стадии между здоровыми и больными. Даже при таком раскладе количество здоровых индивидумов, которым адресует свои достижения фармакология здорового человека, остается довольно значительным.

Усталость всегда сопровождает виды деятельности человека, где имеются запредельные физические и психические перегрузки (стресс), за-

висящие от их длительности и интенсивности (марафонский бег, лыжные гонки на 100 км, восхождение на горные вершины, выполнение боевых заданий, связанных с длительными переходами, бегом, плаванием, поднятием тяжестей, работа шахтеров, сталеваров, операторская деятельность, работа в условиях гипоксии, гиподинамия у космонавтов и др.). Причиной трудностей выполнения перечисленных заданий могут быть определенные факторы, которые лимитируют общую и специальную работоспособность. Воздействуя на них лекарственными веществами и диетическими добавками можно значительно ускорить восстановление и повысить скорость, силу, выносливость, координацию, внимание, обучить новым навыкам в процессе тренировки и закрепить их. Области применения препаратов здоровым человеком представлены в таблице 1.1.

Как видно из этой таблицы, фармакология здорового человека распространяется на многие сферы деятельности, но к фармакологии спорта высших достижений предъявляются более высокие требования.

История попыток мониторинга и коррекции факторов, лимитирующих работоспособность воина и спортсмена, относится к древним временам. Спортсмены, тренеры и врачи всех стран по-разному объясняли причины неудач в спортивных состязаниях. Они отмечали недостаточное питание или необоснованное применение афродизиаков либо, по мере возможности, пытались воздействовать самыми различными методами (внушением, заговорами, угрозами, применением лекарственных средств и изменением питания), которые должны были повысить выносливость, агрессивность, силу и скорость.

Над этим вопросом десятки лет работает большое количество ученых, использующих все основные методы — от молекулярной биологии



ТАБЛИЦА 1 1 — Сферы деятельности фармакологии здорового человека

Область применения	Задача фармакологической коррекции	Интенсивность физических нагрузок	Ожидаемый результат
Медицина: спортивная	Повышение адаптации к физическим и психическим нагрузкам, ускорение восстановления и повышение работоспособности	Очень высокие, средние	Повышение общей и специальной работоспособности, выведение на "пик-форму"
военная	Улучшение операторской деятельности, общей физической работоспособности, выносливости, гипоксии, силы тяжести	Высокие, средние, низкие	Выполнение боевого задания, сохранение высокого уровня работоспособности
космическая	Коррекция гиподинамии, укачивания, силы, скорости, внимания, координации, силы тяжести	Высокие, средние, низкие	Повышение адаптации к факторам космического полета
Интенсивная профессиональная деятельность	Коррекция перепадов температур, повышение временной и поясной адаптации, увеличение выносливости и силы	Средние, низкие	Обеспечение профессиональных заданий

до популяционного анализа, с помощью которых можно идентифицировать фактор, лимитирующий работоспособность человека. Некоторые зарубежные авторы в понятие эргогенных лекарственных веществ довольно широко включают допинговые препараты (фенилалкиламины, анаболические стероиды, производные индола и др.), что вносит определенную путаницу в работу спортивных врачей. До сих пор в классификацию лекарственных веществ не включены так называемые актопротекторы, поскольку авторами этой концепции не представлены основные отличия названной группы препаратов от всех других, влияющих на спортивную работоспособность. Эти разночтения не вносят ясности как в классификацию лекарственных препаратов и диетических добавок, так и в выбор показаний к их практическому применению.

В принципе, существуют две большие группы очень важных для спортсменов недопинговых препаратов и ДД:

1. Лечебные средства, необходимые для реабилитации спортсменов после перетренировки или заболеваний.

2. Препараты, повышающие адаптацию спортсменов к физической нагрузке (ускоряющие процесс восстановления и повышающие работоспособность).

Принципы фармакологического обеспечения спортсменов высокой квалификации, по Г. А. Макаровой (2003), следующие:

- любые фармакологические воздействия, направленные на ускорение процессов постнагрузочного восстановления и повышение физической работоспособности, неэффективны или минимально эффективны при наличии у спортс-

сменов предпатологических состояний и заболеваний, а также при отсутствии адекватного дозирования тренировочных нагрузок, базирующегося на результатах надежного текущего врачебно-педагогического контроля;

- ускорение процессов постнагрузочного восстановления, прежде всего, должно достигаться созданием оптимальных условий (в том числе использованием некоторых фармакологических средств) для их естественного протекания;

- при назначении спортсменам фармакологических препаратов необходимо четко представлять, с какой целью они используются, каковы основные механизмы их действия и, исходя из этого, определить характер влияния на эффективность тренировочного процесса, а также противопоказания к применению, возможные осложнения, результаты взаимодействия одного препарата с другими;

- при использовании фармакологических препаратов в целях повышения физической работоспособности спортсменов следует учитывать их срочный, отдаленный и кумулятивный эффекты; дифференцированное влияние на такие параметры физической работоспособности, как мощность, емкость, экономичность, мобилизуемость и реализуемость; степень эффективности в зависимости от уровня квалификации, исходного функционального состояния организма, периода тренировочного цикла, энергетического характера текущих тренировочных и предстоящих соревновательных нагрузок. Важно также принимать во внимание фармакодинамические и фармакокинетические параметры препарата, чтобы в период максимальных нагрузок избежать проявлений нежелательного действия.



Исходя из приведенных выше принципов, предлагаем следующий вариант классификации используемых в практике фармобеспечения спортсменов высокого класса фармакологических препаратов и ДД:

1. Фармакологические препараты, способствующие созданию оптимальных условий для ускорения естественных процессов постнагрузочного восстановления путем устранения факторов, снижающих уровень функционирования основных органов и систем постнагрузочной детоксикации — системы мочевого выделения и гепатобилиарной системы (регидранты, холеретики, холекинетики).

2. Фармакологические препараты, обеспечивающие в условиях напряженной мышечной деятельности повышенные потребности организма в основных пищевых ингредиентах (витамины, минеральные вещества, сахара, аминокислоты и белки, незаменимые ненасыщенные жирные кислоты и др.).

3. Фармакологические препараты, искусственно ускоряющие процессы постнагрузочного восстановления за счет выведения и связывания метаболитов (средства, улучшающие почечный кровоток, сорбенты, гепатопротекторы).

4. Фармакологические препараты, позволяющие улучшить переносимость тренировочных и соревновательных нагрузок за счет:

- уменьшения образования во время напряженной мышечной деятельности токсических метаболитов (антиоксиданты);

- снижения повреждающего действия этих метаболитов (регуляторные антигипоксанта и антигипоксанта, являющиеся регуляторами нарушенных гипоксией обменных процессов разных видов метаболизма, в первую очередь пластического);

- сохранения и срочного восстановления запасов АТФ (субстратные антигипоксанта);

- направленного изменения pH жидкостных сред организма;

- стимуляции белкового синтеза (анаболики, или анаболизаторы);

- активации стресс-лимитирующих систем (классические природные адаптогены и фармакологические препараты, обладающие свойствами "быстродействующих адаптогенов", ноотропные средства, низкомолекулярные пептиды, фрагменты и аналоги эндорфинов, иммуномодуляторы).

Данная классификация не лишена некоторой доли условности. Представляется, в частности, необходимым выделить ноотропные препараты в отдельную группу. Однако приведенный вариант

классификации позволяет достаточно четко представить себе, с какой целью используются те или иные препараты, в условиях каких по энергетической направленности тренировочных нагрузок целесообразно их применение, в каких случаях допустимо некоторое повышение объемов запланированных нагрузок и др., поэтому необходимо удостовериться, что данное биологически активное вещество эффективно (в стендовом эксперименте) и не содержит допинга или его метаболитов.

Исследование физической работоспособности в клинике и спорте имеет чрезвычайно важное значение не только для диагностики и лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, но и для определения функционального состояния спортсменов, спортивного отбора, прогнозирования и перспективности выступлений в спортивных соревнованиях, а также и для разработки новых препаратов, рациональных комбинаций лекарственных средств, которые влияют на двигательную активность человека (эргогенические, или эргогенные средства недопинговой структуры).

Учитывая, что еще не полностью изжиты попытки применения допинговых препаратов в подготовке спортсменов к ответственным соревнованиям, необходима отчетная документация о реальном использовании лекарственных средств по аналогии с историей болезни, в которой должны быть понятны причины их назначения. Как видно из приведенных выше данных, врачу необходимы следующие сведения.

1. Знание распределения физических нагрузок в годичном цикле подготовки спортсмена и точные даты соревнований, к которым он готовится.

2. Необходимость взвешивания соотношений польза — риск с учетом возможного проявления побочных эффектов препарата при предельных физических нагрузках.

3. Состояние здоровья спортсмена согласно собранному анамнезу.

4. Результаты этапных и углубленных комплексных обследований (по биохимическим анализам и стендовым тестированиям).

5. Полные сведения о лекарственных средствах (фармакодинамике и фармакокинетике) или ДД, которые планируется использовать в динамике подготовки, а также данные о результатах клинического изучения по действию на работоспособность и восстановление в стендовом эксперименте.



6. Наличие копий сертификатов соответствия и гигиенических сертификатов на все препараты.

7. Следует быть уверенным в том, что данный препарат не является допингом или в его составе не содержится допинговых компонентов.

8. Врач должен объяснить, зачем применяется тот или иной препарат, функцию какого органа или системы он может коррегировать (есть ли результаты исследования, подтверждающие необходимость его применения).

9. Планировать учет воздействия препарата в условиях других восстановительных мероприятий (массаж, сауна, бальнеологические процедуры, гипо- или гипероксическая оксигенация и др.).

10. Данные предварительных исследований препарата, чтобы не экспериментировать во время ответственных соревнований.

Таким образом, карта фармакологического обеспечения представляет собой документ, в котором отражены все мероприятия, связанные с фармакологической подготовкой с учетом нагрузок, питания и других восстановительных процедур (массаж, сауна, психотерапевтические, психоаналитические воздействия и др.). Она может быть произвольной формы, но главное, в ней следует отразить динамику изменений всех медико-биологических и педагогических мероприятий в связи с выводом спортсмена на "пик-форму" один раз в году, восстановления в микро-, мезо- и макроциклах до двух, трех раз в году. Карта хранится у врача как история болезни и является юридическим отчетным документом.

Циклов подведения спортсмена к "пик-форме" может быть несколько (зимний и летний чемпионаты, Олимпийские игры, чемпионаты мира и др.). Каждый из циклов состоит из восстановительного (после соревнований), базовой физической подготовки, специальной подготовки, предсоревновательного и соревновательного периодов. Каждый из названных периодов отличается по уровню физических нагрузок, медико-биологической и другим особенностям. Препараты следует заменять, чтобы не было привыкания (возникновения толерантности) к ним. Необходимо наблюдать за состоянием здоровья спортсмена, чтобы предупредить, а при возникновении устранить возможные дополнительные эффекты в зависимости от индивидуальной чувствительности организма и свойств медикамента.

Это общие замечания, которые дополняются врачом с учетом индивидуальных особенностей вида спорта, пола, возраста, темперамента, уровня подготовки спортсмена.

В спортивной науке имеются существенные пробелы в понимании принципов фармакологической коррекции физической работоспособности человека, поскольку имеет место существенный разрыв между результатами, полученными на простых биологических моделях в молекулярной биологии, и испытаниями лекарственных веществ на спортсменах высокой квалификации (включая микробиопсии с анализом ультраструктуры мышечных волокон, маркерных ферментов митохондрий, особенностей динамики метаболизма, гормонального профиля и др.), у которых главными являются сила, скорость, выносливость, координация движений и многие другие качества.

Кроме того, в научных исследованиях ряда фармакологов иногда допускаются методологические и методические ошибки, которые являются причиной неадекватных выводов даже при проведении примитивного скрининга химических соединений на предмет выявления препаратов, влияющих на физическую работоспособность.

Важная задача спортивного фармаколога — интерпретировать экспериментальные данные, полученные специалистами в области молекулярной биологии, биофизики, биохимии, экспериментальной и клинической фармакологии, и результаты исследований на спортсменах высокой квалификации, характеризующие их функциональное состояние в случаях применения современных методов. Это служит основой для разработки показаний к использованию препаратов с целью повышения работоспособности и ускорения восстановления при подготовке к ответственным соревнованиям года.

Если по срокам действия лекарственных веществ у животных и человека существует удовлетворительная корреляция, то по эквивалентным дозам и силе эффекта имеет место обратно пропорциональная зависимость (Сейфулла и др., 2003).

В спортивной медицине хорошо известен факт, что чем выше квалификация спортсмена, тем труднее повысить его работоспособность даже на 1 %. У спортсменов экстра-класса (мастеров спорта международного класса) это считается очень хорошим результатом, поскольку речь идет о сантиметрах, граммах, тысячных долях секунды.

Фармакология спорта является одним из разделов фармакологии (греч. *pharmakon* — лекарство, *яд, зелье*; *logos* — наука).

Фармакология — наука о механизмах действия лекарств, их физико-химических свойствах, путях введения в организм, распределе-



нии, выделении, дозировании, обо всех сторонах взаимодействия организма и лекарства (Черкес, 1970).

Кроме фармакологии спорта, следует выделить также фармакологию педиатрическую (изучает действие лекарственных средств на растущий детский организм), гериатрическую (изучает особенности действия препаратов на стареющий организм), радиационную (изучает действие лекарственных средств на организм при радиационных поражениях), биохимическую, которая изучает изменения обмена веществ в тканях и органах при взаимодействии лекарственных веществ с биосубстратами. Физико-химическая фармакология изучает физико-химические реакции, происходящие в организме при введении лекарственных веществ. Квантовая фармакология изучает квантовохимические процессы, происходящие в организме под влиянием лекарственных веществ.

Фармакология включает три раздела: теоретическая или общая фармакология, изучающая общие закономерности взаимодействия между организмом и лекарственным веществом; экспериментальная (специальная), изучающая влияние физиологически активных веществ на организм животных; клиническая фармакология, изучающая влияние лекарственных средств на организм больного.

Фармакология спорта, как и фармакология вообще, основана на достижениях биологии, физики, неорганической, органической, биологической химии, физиологии и патологической физиологии, анатомии и патологической анатомии, микробиологии. В свою очередь фармакология спорта определяет современную спортивную медицину вообще и реабилитацию в частности.

## **ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ СПОРТА**

### **Виды, типы, механизмы действия лекарственных средств**

Врач любой специальности, в том числе спортивной медицины, должен четко понимать значения общих терминов, которыми обозначаются лекарства, и изменения в организме, которые осуществляются при их введении.

**Лекарственное средство** (фармакологическое) — соединение природного или синтетического происхождения, обладающее лечебными свойствами и разрешенное к применению с це-

лью лечения, предупреждения и диагностики заболевания у человека или животного, в установленном порядке уполномоченным на то органом страны (в Украине — Государственный фармакологический центр при Минздраве Украины).

**Лекарственное вещество** — индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами.

**Лекарственный препарат** — лекарственное средство в определенной лекарственной форме.

**Лекарственная форма** — удобная для приема больным форма лекарственного средства. Для создания лекарственной формы используют вспомогательные формообразующие вещества.

Лекарственные средства, введенные в организм, взаимодействуют с рецепторами клеток, вследствие чего возбуждаются или угнетаются функции клеток. Усиление или угнетение биофизических, биохимических и физико-химических процессов в клетке под влиянием лекарств называется **фармакологической реакцией**.

**Фармакологический эффект** — это изменения метаболизма и функции клеток, органов или систем организма, возникающие под влиянием лекарственного средства, результат последовательных изменений в функциях органов и систем организма.

**Механизм действия** — способ, которым реализуется первичная фармакологическая реакция.

Комплекс фармакологических эффектов, развивающихся в организме под влиянием лекарственных средств, их механизм действия изучает раздел фармакологии — **фармакодинамика**.

На фармакологическую реакцию и фармакологические эффекты влияют факторы со стороны лекарственного средства и со стороны организма.

К факторам со стороны лекарственного средства относятся следующие.

#### **1. Источники получения лекарств:**

- растения, из которых получают галеновы препараты (вытяжки из лекарственного сырья, например, настойки, отвары, экстракты), новогаленовы препараты (вытяжки из лекарственного сырья, очищенные от балластных веществ, например, коргликон), действующие вещества растений — гликозиды (строфантин), алкалоиды (пилокарпин);

- органы и ткани животных, из которых получают гормональные препараты (гидрокортизон), ферментные препараты (лидаза), органопрпараты из эмбриональных тканей (эрибисол);



- минеральные соединения (магния сульфат, серебра нитрат);

- продукты жизнедеятельности микроорганизмов и грибов (антибиотики, например, пенициллины, спиролины); с 80-х годов XX в. используют технологию получения лекарственных средств методом генной инженерии (инсулины);

- химический синтез, при котором можно получить препараты:

эмпирическим путем при скрининге или в результате случайных находок;

целенаправленным синтезом, который включает воспроизведение биологически активных веществ (адреналин, глицин), субстратов (фосфокреатин), создание антиметаболитов (метотрексат), продуктов биотрансформации (эналаприл), соединения двух активных соединений (пикамило- $\gamma$ -аминомасляная кислота + никотиновая кислота), введение активных фармакоформных групп для повышения активности (например, введение фтора в молекулу хинолонов позволило получить фторхинолоны).

**2. Химические, физические, физико-химические свойства лекарственных средств** (алифатическое или ароматическое кольцо, активные группы, расстояние между атомами, изометрия, стереоизометрия, агрегатное состояние, степень измельчения, летучесть, растворимость в воде, жирах, степень диссоциации, заряд, адсорбционные или осмотические свойства).

**3. Доза и концентрация.** Доза — количество лекарственного средства, выраженное в единицах массы, объема, биологических единицах. В медицинской практике используют терапевтические (лечебные дозы) и профилактические. Терапевтические дозы разделяют на минимальные (пороговые), средние и высшие (максимальные). Кроме того, терапевтические дозы бывают разовые, суточные, курсовые, ударные, насыщающие, поддерживающие и другие. Широта терапевтического действия препарата — это диапазон между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозой.

В эксперименте используют токсические дозы: минимальная смертельная —  $ДЛ_{16}$  (вызывающая гибель 16 % животных), средняя смертельная —  $ДЛ_{50}$  (вызывающая гибель 50 % экспериментальных животных), абсолютно смертельная (вызывающая гибель 99 % экспериментальных животных). В эксперименте показателем безопасности считается терапевтический индекс, который является отношением дозы, вызывающей летальный эффект у 50 % животных, к дозе, вызывающей специфический эффект у 50 % животных.

**Концентрация** — степень разведения лекарственного средства в определенном объеме растворителя лекарственной формы или биологической жидкости (кровь, моча, слюна, лимфа и др.).

**4. Путь введения.** Различают энтеральный (через пищеварительный канал) и парентеральный (минуя пищеварительный канал) пути введения лекарственных средств.

К энтеральным путям относят пероральный (внутрь), сублингвальный (под язык), трансбуккальный (за щеку), ректальный (в прямую кишку) и через зонд в двенадцатиперстную кишку.

Пероральный путь введения физиологичен, но не всегда пригоден для оказания скорпомощных мер, особенно детям, пациентам при потере сознания, психически больным людям. Перорально стараются не назначать препараты, обладающие раздражающим или другим негативным влиянием на пищеварительный канал, и препараты, которые быстро разрушаются в нем. Всасывание гидрофильных полярных веществ ограничено вследствие небольшой величины межклеточных промежутков в эпителии пищеварительного канала.

При сублингвальном и трансбуккальном введении через слизистую оболочку хорошо всасываются липофильные неполярные вещества, плохо — гидрофильные; прием удобен для больного, лекарственные средства попадают в общий кровоток, минуя печень; эффект наступает быстро, что делает прием некоторых препаратов возможным для оказания скорпомощных мер. Однако таким путем можно вводить высокоактивные препараты в небольших дозах. Ректальный путь введения обеспечивает быстрое поступление в кровь лекарственных средств. Этот путь пригоден в тех случаях, когда пероральное введение невозможно (например, при рвоте) или препарат быстро разрушается (при нарушениях функции печени, когда необходимо, чтобы препарат попал в систему воротной вены). Однако ректальный путь введения лекарственных средств может быть использован не в любом месте, следует учитывать наличие геморроя, трещин в прямой кишке. Ректальный путь введения не применяют для назначения высокомолекулярных лекарственных средств белковой, жировой полисахаридной структуры, которые не всасываются из толстой кишки.

К парентеральным путям введения относят внутривенный, подкожный, внутримышечный, внутриартериальный, интратеральный, внутрибрюшинный, под оболочки мозга (субарахноидальный, субдуральный), ингаляционный.



нитраназальный, трансдермальный (мази, пластыри — трансдермальные терапевтические системы, ионофоретическое введение, накожное применение, нанесение на слизистые оболочки, введение в полость плевры, суставной сумки, в тело, шейку матки и в уретру).

Инъекционные способы введения обеспечивают быстрый эффект, необходимый для оказания скорой помощи, точное дозирование. Наиболее быстрый фармакологический эффект наблюдается при внутривенном и внутриартериальном способах введения. Чаще используют внутривенный способ введения, при котором лекарственное средство сразу попадает в системный кровоток. Введение в вену сопровождается развитием флебитов и тромбофлебитов. Внутриартериальное введение препарата позволяет создать высокую его концентрацию в крови или определенном органе.

При подкожном введении из подкожножировой клетчатки препараты всасываются медленнее, чем при внутримышечном. Подкожно не вводят раздражающие вещества и гипертонические растворы. Внутримышечно вводят водные и масляные растворы, последние обеспечивают длительный эффект. Внутримышечно не вводят гипертонические растворы, препараты с раздражающим эффектом (исключение димедрол). Интратермальный путь введения используют обычно в педиатрии, при невозможности внутривенного введения. Внутрибрюшинное введение и введение под оболочки мозга выбирают при необходимости введения антибиотиков. Для инъекционных путей введения необходим соответствующий медицинский персонал и стерильные лекарственные формы. Ингаляционный путь введения выбирают для газообразных веществ, паров, легко испаряющихся жидкостей, аэрозолей, воздушных смесей, малодисперсных твердых веществ. Путь введения управляемый, эффект наступает быстро. Однако при ингаляционном пути введения часто наблюдаются аллергические заболевания, возможно обострение заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей.

Интраназальный путь введения используют при назначении пептидных гормонов гипофиза и их аналогов, а также при проведении лечения в оториноларингологии.

Трансдермальный путь применения лекарственных средств обеспечивает их длительное действие.

**5. Длительность введения.** Длительность курса лечения обеспечивает стационарную контрацепцию для проявления специфического эффекта препаратов (например, антибиотиков).

**6. Последовательность введения лекарственных средств** является важным фактором, поскольку позволяет избежать нежелательного взаимодействия лекарственных средств.

**7. Рациональное сочетание лекарственных средств** связано с фармакологическим и фармацевтическим взаимодействием (в лекарственной форме на стадии приготовления, хранения, введения в одном шприце).

Фармакологическое взаимодействие может быть фармакокинетическим на этапах всасывания, распределения, биотрансформации, выведения (с белками, липидами, элементами биомембран, биологически активными веществами организма) и фармакодинамическим, проявляющимся в виде синергизма и антагонизма. К факторам, модулирующим фармакологическую реакцию со стороны организма, относятся:

1. **Видовые особенности**, которые имеют значение при доклиническом испытании лекарственных средств. Например, стандартизацию сердечных гликозидов проводят на лягушках, кошках, голубях, которые более чувствительны к данным лекарственным средствам.

2. **Пол** имеет значение при назначении лекарственных средств мужчинам и женщинам. У женщин снижается антитоксическая функция печени при менструациях и беременности, при последнем состоянии возрастает чувствительность матки ко многим препаратам. В этот период может наблюдаться тератогенное действие медикаментов на плод (аномалии развития скелета и внутренних органов), мутагенное действие (способность вызывать изменение генетического аппарата), эмбриотоксическое действие (нарушение развития эмбриона), фетотоксическое действие (влияние лекарственных средств на плод, когда сформированы внутренние органы и физиологические системы, например прием наркотиков ведет к угнетению у плода ЦНС).

Вследствие того что мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени, элиминация некоторых лекарственных средств (парацетамола) происходит быстрее у мужчин.

3. **Возраст.** У детей по сравнению с людьми среднего возраста понижена антитоксическая функция печени, элиминация лекарственных средств, изменена активность ферментов, участвующих в абсорбции, биотрансформации. Повышена чувствительность рецепторов к действию некоторых лекарственных средств (например, к морфину). Дозы сильнодействующих и ядовитых



лекарственных средств для детей выписаны в определенные таблицы, указаны в справочных пособиях.

Для расчета сильнодействующих доз существуют определенные формулы, основными считают следующие:

$$X = (D \cdot a) : 24;$$

$$X = (D \cdot m) \cdot \text{коэффициент дозис-фактор} : 70;$$

$$X = (D \cdot n) : 1,73 \text{ м}^2,$$

где  $X$  — доза для ребенка;

$D$  — доза для взрослого;

$a$  — возраст ребенка;

$m$  — масса тела ребенка;

$n$  — поверхность тела ребенка.

У лиц пожилого и старшего возраста фармакокинетические процессы протекают медленнее, поэтому лицам старше 60 лет сердечные, мочегонные средства и препараты, угнетающие ЦНС (снотворные, наркотические, анагетика), уменьшают на 1/2, а дозу других сильнодействующих и ядовитых препаратов до 2/3 от доз, рекомендованных для лиц среднего возраста.

4. *Масса тела и площадь его поверхности* важны для назначения противоопухолевых препаратов, мышечных релаксантов, средств для неингаляционного наркоза и ряда других, поскольку установлена связь между дозой, массой, поверхностью тела и фармакологическим эффектом.

5. *Функциональное состояние* организма имеет также важное значение; так, кофеин более выражено влияет при угнетении функции ЦНС, актопротекторы — при утомлении.

6. *Патологическое состояние* следует учитывать при назначении лекарственных средств, поскольку патологические процессы изменяют чувствительность и реактивность организма на лекарственные препараты. Так, жаропонижающие лекарственные средства понижают температуру только при лихорадке.

7. *Генетические факторы.* Установлены различия в индивидуальной чувствительности людей к действию лекарственных средств, что связано с различной активностью ферментов. При наличии дефектной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы введение производных хинолина вызывает выраженный гемолиз. При наследственной метгемоглобинемии применение сульфаниламидов ведет к еще большему повышению концентрации метгемоглобина.

Кроме того, большое значение имеют индивидуальные биологические ритмы, от которых зависят хронофармакокинетика и хронофармадинамика лекарственных средств.

Хронофармакокинетика включает ритмические изменения всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств.

Хронофармадинамика включает понятия хронестезии (ритмические изменения чувствительности и реактивности организма к лекарственному веществу в течение суток) и хронергии (совокупное влияние хронокинетики и хронестезии на величину фармакологического эффекта лекарственного средства).

Так, эффект нитроглицерина больше проявляется утром, гипополипидемических медикаментов статинов — ночью.

Следует также учитывать влияние на взаимодействие лекарственных средств с организмом природных факторов (температура, влажность и давление воздуха, характер питания).

Адаптогенное действие фитоадаптогенов (женьшеня и др.) больше выражено в период январь — март, антигипертензивные средства более эффективны в дождливую погоду. Имеет также значение действие антропогенных факторов (загрязнение воздуха, почвы). Так, прием нитратов и употребление арбузов с введенными нитратами повышает риск возникновения коллаптоидного состояния.

Сложные и разнообразные эффекты фармакодинамики выражаются в различных видах действия лекарственных средств.

*Местное (пререзорбтивное) действие* — это сочетание явлений, которые развиваются на месте применения лекарств; проявляется при нанесении лекарств на кожу, слизистые поверхности. Однако местное действие нельзя рассматривать отдельно от реакции всего организма. Местное действие лекарств характеризуется вяжущим, раздражающим, прижигающим, обволакивающим, местноанестезирующим эффектом. С целью местного действия применяют присыпки, растворы, мази, пасты, гели, пластыри.

*Резорбтивное действие* возникает после всасывания лекарств в кровь и сопровождается их взаимодействием с тканями и органами.

*Прямое действие* — это непосредственное влияние лекарственного вещества на орган-мишень. Оно всегда *первично*.

В результате прямого действия лекарств могут возникать вторичные процессы в других тканях и органах — *непрямое действие*. Оно всегда *вторично*. Проявлением прямого действия лекарств служит *избирательное действие* — влияние только на ограниченную группу клеток или органов. Избирательность прямого действия лекарств



объясняется тем, что клетки в ткани организма отличаются между собой не только морфологической структурой, но и характером биохимических процессов. Избирательность (селективность) действия является следствием вмешательства лекарств в биохимические процессы. Она наиболее четко проявляется при введении в организм сравнительно малых доз препаратов.

Примером избирательного действия служит влияние сердечных гликозидов на сердечную мышцу, алкалоидов спорыньи — на мышцы матки, адреналина — на адренорецепторы, атропина — на М-холинорецепторы.

Хорошо выражено избирательное действие химиотерапевтических препаратов.

Различают также *главное* и *побочное* действия лекарств. *Главное* — это положительное (желаемое) действие; *побочное* — это отрицательное (как правило, нежелательное) действие.

**Обратимое и необратимое действия.** Если изменения в организме, возникшие вследствие действия лекарств, в течение определенного времени проходят бесследно, то лекарства имеют обратимое действие, если этого не происходит, то лекарства имеют необратимое действие. Одни и те же лекарства могут вызывать обратимое и необратимое действия в зависимости от дозы. Примером могут служить вяжущие и прижигающие вещества, кислоты, соли тяжелых металлов, фенол. Необратимое действие наступает при неправильном применении лекарств: превышении доз, концентраций, длительном применении, при индивидуальной несовместимости лекарств и организма.

**Рефлекторное действие** — не прямое действие лекарств, в механизме действия которых принимают участие рефлексы. В рефлекторном действии особую роль играют рефлексогенные зоны, которые содержат большое количество чувствительных нервных окончаний. Такие зоны находятся в слизистой оболочке ЖКТ, верхних дыхательных путях, на поверхности кожи, в сосудистой системе. Рефлекторное действие осуществляется на расстоянии вследствие возбуждения афферентных нервов. Примером рефлекторного действия служит влияние нашатырного спирта на дыхание. Скипидар, горчишки, банки, кроме местного, имеют и рефлекторное действие.

Местное, резорбтивное и рефлекторное действия лекарств — условные понятия. В организме они взаимосвязаны.

Побочные действия лекарственных средств классифицируют по-разному.

Классификация побочных действий с учетом механизма действия и клинических особенностей включает следующие типы реакций.

Тип А — прогнозируемые эффекты:

1) первично-токсические реакции или передозировки лекарственных средств (гепатотоксичность в случае применения парацетамола);

2) собственно побочные эффекты (седативное действие антигистаминных средств первого поколения);

3) вторичные эффекты (диарея вследствие дисбактериоза после приема антибиотиков);

4) лекарственное взаимодействие (токсическое действие теофиллина при сочетании с эритромицином).

Тип В — непрогнозируемые эффекты:

1) индивидуальная непереносимость лекарственных средств — нежелательный эффект, вызванный их фармакологическим действием в терапевтических или субтерапевтических дозах (например, шум в ушах после приема ацетилсалициловой кислоты);

2) идиосинкразия (например, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы после приема хинина);

3) гиперчувствительность или аллергия (например, анафилаксия после введения бензилпенициллина натриевой соли);

4) псевдоаллергические реакции — реакции, внешними проявлениями сходные с аллергическими, однако не имеющие иммунного характера (например, при введении рентгеноконтрастных веществ).

Тип С — реакции при длительном применении лекарственных средств (например, возникновение лекарственной зависимости при длительном приеме транквилизаторов).

Тип D — отсроченные (отдаленные) эффекты (например, тератогенность в случае противоопухолевых препаратов; канцерогенность или способность лекарственных средств вызывать развитие злокачественных новообразований).

Тип Е — непредсказуемая неэффективность лечения.

Кроме того, побочные реакции разделяют по характеру возникновения на:

- прямые,
  - опосредованные.
- По локализации проявлений:
- местные,
  - системные.
- По течению:
- острые формы,



- латентные формы.

По степени тяжести клинического течения:

- легкая (например, кожный зуд, крапивница);
- средняя (например, экзематозный дерматит);
- тяжелая (например, анафилактический шок).

Клиническая классификация выделяет:

- 1) общие реакции (анафилактический шок, отек Квинке);
- 2) поражение кожи и слизистых оболочек (синдром Лайелла);
- 3) поражение органов дыхания (отек легких);
- 4) поражение сердца (нарушение проводимости).

**Фармакотерапия** (греч. *pharmakon* — лекарство, яд, зелье; *therapie* — лечение) — научно обоснованное применение медикаментов для лечения конкретного заболевания с учетом особенностей продолжительности болезни, формы и стадии патологического процесса, патогенетических механизмов развития болезни, сопутствующих заболеваний.

Современная фармакотерапия использует лекарства с этиотропным, патогенетическим, симптоматическим, заместительным и стимулирующим действием.

**Этиотропная (причинная, каузальная)** фармакотерапия стала возможной после выяснения причины многих заболеваний. С целью этиотропной терапии используют химиотерапевтические, витаминные препараты, антидоты и др. Этиотропная фармакотерапия радикальна, но не всегда при ее применении наступает полное выздоровление. Развитие любого заболевания — это цепь причинно-следственных отношений. Устраняя причину лекарствами этиотропного действия, мы не всегда можем ликвидировать следствия, т. е. уже возникшие в организме функциональные и структурные нарушения.

**Патогенетическая фармакотерапия** дает возможность устранять или снижать функциональные и структурные нарушения, которые возникают в процессе развития (патогенеза) заболевания. С целью патогенетической терапии применяют противовоспалительные, антигипертензивные, противогистаминные, седативные препараты, сердечные гликозиды.

**Симптоматическая фармакотерапия** направлена на устранение определенных симптомов заболевания. Это паллиативный (лат. *palliv* — прикрывать, сглаживать) вид лечения. Препараты симптоматического действия применяют в комплексной фармакотерапии после установления диагноза. Симптомы, небезопасные для жизни,

необходимо устранить быстро (сильная боль, резкие спазмы, судороги, высокое артериальное давление, гипертермия, тяжелая депрессия). Препаратами симптоматического действия выступают анальгетики, снотворные, жаропонижающие, слабительные и др.

**Заместительная терапия** направлена на восполнение недостатка эндогенных веществ в организме. С этой целью вводят инсулин, кислоту хлористоводородную разведенную.

**Стимулирующая фармакотерапия** направлена на повышение защитных сил и стимуляцию компенсаторных механизмов организма.

Различают такие способы действия лекарственных средств:

- 1) физический (активированный уголь, токсины);
- 2) химический (кислоты, щелочи);
- 3) физико-химический (резерпин благодаря комплексообразованию разрывает связь норадреналин — АТФ в везикулах);
- 4) биохимический (пиразидол блокирует моноаминоксидазу А);
- 5) конкурентный (сульфаниламиды конкурируют с парааминобензойной кислотой);

Различают такие типы действия лекарственных средств на ЦНС:

- успокаивающее;
- угнетающее;
- парализующее;
- тонизирующее;
- стимулирующее.

**Механизмы действия лекарств.** Для воспроизведения фармакологического эффекта лекарственное вещество должно взаимодействовать с молекулами клеток организма. Связь лекарственных средств с биологическим субстратом-лигандом может осуществляться с помощью химического, физического, физико-химического взаимодействия.

Специальные клеточные структуры, обеспечивающие взаимодействие между лекарственным веществом и организмом, называются рецепторами.

Рецепторы представляют функционально активные макромолекулы или их фрагменты (в основном белковые молекулы — липопротеины, гликопротеины, нуклеопротеины), которые являются мишенями для эндогенных лигандов (медиаторов, гормонов, других биологически активных веществ). Рецепторы, которые взаимодействуют с определенными лекарственными средствами, называют специфическими.



Рецепторы могут находиться в мембране клеток (мембранные рецепторы), внутри клетки — в цитоплазме или в ядре (внутриклеточные рецепторы). Известны 4 вида рецепторов, 3 из которых являются мембранными:

- 1) рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами;
- 2) рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами;
- 3) рецепторы, взаимодействующие с G-белками;
- 4) рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК.

При взаимодействии лекарственных соединений с рецептором возникают многочисленные эффекты, при этом происходят биохимические и физиологические изменения во многих органах и системах, которые можно представить в виде типичных механизмов взаимодействия лекарств и рецепторов.

Взаимодействие между веществом и рецептором осуществляется за счет образования межмолекулярных связей разного типа: водородных, ван-дер-ваальсовых, ионных, реже — ковалентных, которые являются особенно крепкими. Лекарственные средства, связанные по такому типу, проявляют необратимое действие. Примером может служить ацетилсалициловая кислота, которая необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, что обуславливает ее высокую эффективность как антиагрегантного средства, но одновременно она становится более опасной относительно развития желудочных кровотечений. Другие виды межмолекулярных связей через определенное время распадаются, что обуславливает обратимое действие большинства лекарственных средств.

Лекарственный препарат, имея структуру, близкую к метаболиту (медиатору), взаимодействуя с рецептором, вызывает его возбуждение (имитируя действие медиатора). Препарат называют *агонистом*. Способность лекарственного средства связываться с определенными рецепторами обусловлена их структурой и обозначается термином “аффинитет”. Количественной мерой аффинитета является константа диссоциации ( $K_D$ ).

Лекарственный препарат, подобный по структуре метаболиту, но препятствующий ему связаться с рецептором, называют *антагонистом*. Если лекарство-антагонист связывается с теми же рецепторами, что и эндогенные лиганды, они называются *конкурентными антагонистами*, если с другими местами макромолекул, которые связаны с рецептором функционально, — *неконкурентными антагонистами*.

Лекарства (воздействуя на рецепторы) могут сочетать свойства агонистов и антагонистов. В этом случае их называют агонистами-антагонистами, или синергоантагонистами. Примером может служить наркотический анагетик пентазоцин, который выступает агонистом  $\delta$  и  $\chi$ -опиоидных рецепторов и антагонистом  $\mu$ -рецепторов. Если вещество влияет только на определенный подтип рецептора, оно проявляет селективное действие. В частности, антигипертензивное средство празозин избирательно блокирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, в отличие от  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адреноблокатора фентоламина.

При взаимодействии с аллостерическим центром рецептора лекарственные средства вызывают конформационные изменения в структуре рецептора, в том числе активности к метаболитам организма — модулирующий эффект (транквилизаторы, производные бензодиазепинов). Эффект препарата может реализоваться за счет освобождения метаболитов от связей с белком или другими субстратами.

Некоторые лекарственные средства повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, галантамин и прозерин снижают активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и вызывают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы (пиразидол, ниламид), препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической нервной системы. Фенобарбитал и зискорин, повышая активность глюкоронилтрансферазы печени, снижают уровень билирубина в крови. Лекарственные средства могут тормозить активность редуктазы фолиевой кислоты, киназы, ангиотензин-конвертирующего фермента, плазмина, каликриина, синтетазу оксида азота и др. и этим изменять зависимые от них биохимические процессы.

Ряд лекарственных веществ проявляет физико-химическое действие на мембраны клеток. Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза, местноанестезирующие. Ряд препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) широко применяются для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (нифедипин, амлодипин) и сердечных аритмий (дилтиазем, верапамил).



Блокаторы потенциалзависимых  $K^+$ -каналов — амиодарон, орнид, соталол оказывают эффективное противоаритмическое действие. Производные сульфанилмочевины — глибенкламид (маннинил), глимепиридсамарил блокируют АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы, в связи с чем стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и используются для лечения сахарного диабета.

Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток и оказывать прямое химическое взаимодействие. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца и других тяжелых металлов. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами. Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами. Физико-химическое взаимодействие наблюдается между гепарином и его антагонистом протаминсульфатом, в основе которого лежит разница зарядов их молекул (отрицательного — у гепарина и положительного — у протаминульфата).

Некоторые лекарственные средства способны включаться в метаболические процессы в организме вследствие близости их строения к структуре естественных метаболитов. Такое действие оказывают сульфаниламидные препараты, которые являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты. На этом основан механизм действия некоторых средств, которые используются для лечения онкологических заболеваний (метотрексата, меркаптопурина, которые, соответственно, есть антагонистами фолиевой кислоты и пурина). В основе механизма действия лекарств могут лежать неспецифичные изменения, обусловленные их физическими или химическими свойствами. В частности, мочегонное действие маннита обусловлено его способностью повышать осмотическое давление в почечных канальцах.

Большие надежды фармакологи и клиницисты возлагают на создание лекарств, которые будут влиять на генном уровне и смогут быть использованы для лечения соответствующих патологий. Механизмы действия многих лекарственных средств пока не установлены и требуют дальнейшего изучения. Более подробно теоретические вопросы фармакологической рецепции изложены ниже.

## **Рецепторы фармакологических препаратов**

### **Молекулярные основы рецепторного взаимодействия**

Рецепторная теория действия лекарств начала развитие с конца XIX в., когда П. Эрих выдвинул концепцию о лекарстве как “волшебной пуле”, направленной на “поражаемый рецептор”. Многие годы рецепторы характеризовали по эффектам различных эндо- и экзогенных соединений, названия которых определяли номенклатуру рецепторов.

Прямая идентификация рецепторов лекарств, гормонов, нейромедиаторов стала возможной в 60-х годах XX в. благодаря разработке методов радиолигандного анализа. Более глубокое понимание структуры и функции рецепторов в последние два десятилетия достигнуто на основе молекулярно-генетических исследований. Большинство рецепторов выделено, определена их аминокислотная последовательность, клонированы сотни кодирующих рецепторы генов.

Большинство современных исследователей отличают рецепторное связывание от неспецифического, прежде всего, поскольку последнее не ведет к специфическому эффекту.

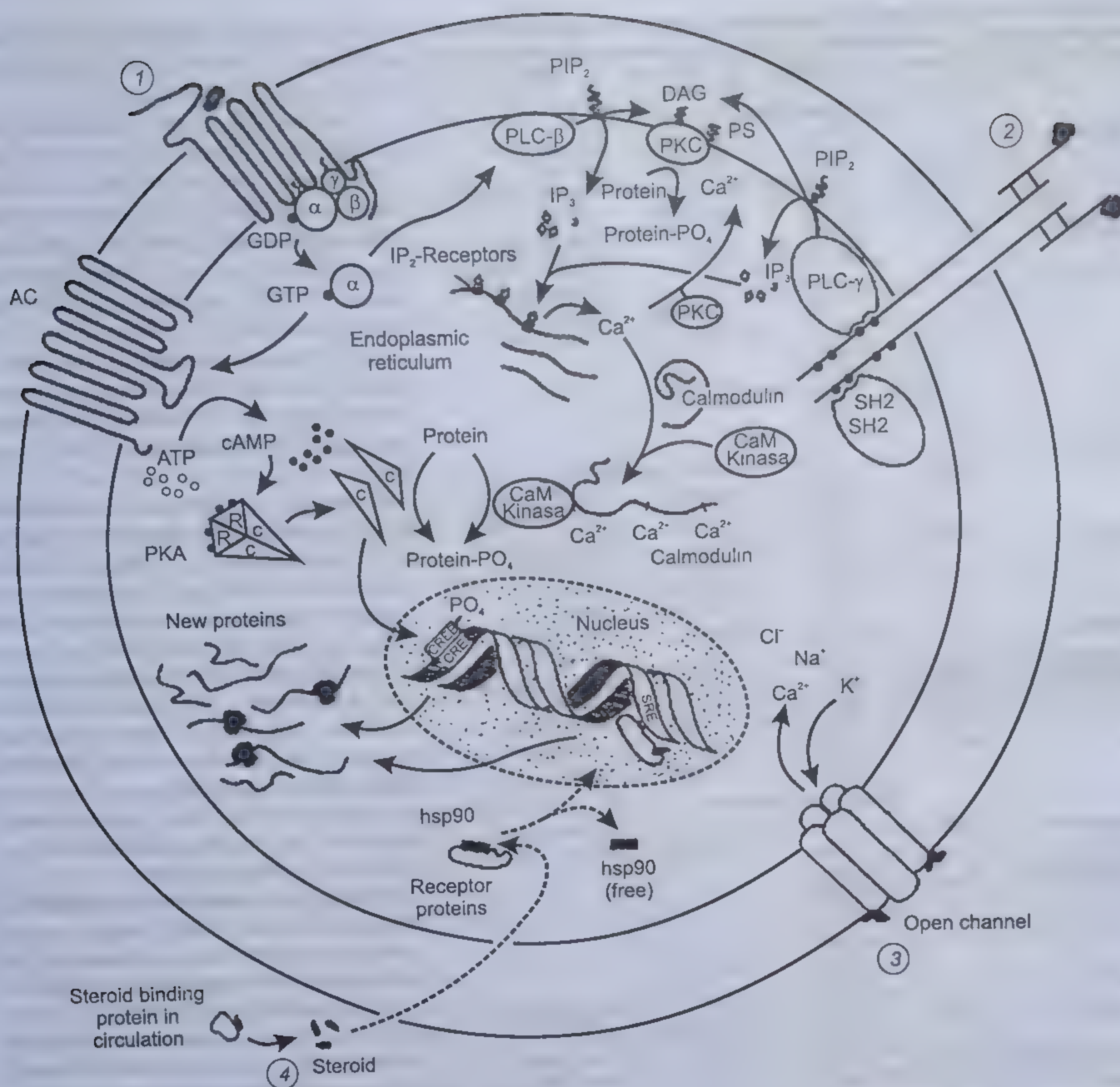
Не все лекарства влияют на рецепторы, имеющие эндогенные лиганды: фармакологическое действие может опосредоваться ферментами, небелковыми элементами — липидами, изменением содержания ионов и состава воды, другими процессами.

Взаимодействие лекарственных средств со специфическими рецепторами обеспечивается различными типами химических связей. Иногда имеет место ковалентное связывание, однако для фармакологических препаратов характерно обратимое связывание за счет комбинации электростатического взаимодействия, водородных связей, ван-дер-ваальсовых связей при высокой комплементарности лиганда к рецептору. Рецептор также должен быть стереоселективен в отношении оптических изомеров лекарств.

**Сигнальные механизмы.** На сегодняшний день выделяют четыре основных механизма, по которым экстраклеточный лиганд регулирует внутриклеточные процессы. Молекулярные основы сигнальных систем трансдукции значительно различаются (рис. 1.1).

Первой, наиболее сложной, является рецепторная система, связанная с G-белками. Она состоит из трансмембранного рецептора, к которому лиганд присоединяется на поверхности клетки, этот рецептор сопрягается с расположенным на внутренней





**РИСУНОК 1.1** — Схема четырех основных сигнальных механизмов:

1 — рецепторы, связанные с G-белками; 2 — рецепторы, связанные с тирозинкиназой; 3 — связанные с лигандами ионные каналы; 4 — внутриклеточные рецепторы. Сокращения:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (механизм 1) = субъединицы G-белка;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  (механизм 2) = субъединицы ионного канала; AC — аденилатциклаза; ATP — аденозинтрифосфат, c — каталитические субъединицы PKA; CaM — кальмодулин, cAMP — циклический аденозинмонофосфат; CRE — элемент цАМФ ответа; CREB — белок, связывающий элемент цАМФ ответа; DAG — диацилглицерол, GDP — гуанозиндифосфат; GTP — гуанозинтрифосфат; hsp90 — белок теплового шока 90; IP<sub>3</sub> — инозитол-1,4,5-трифосфат; PIP<sub>2</sub> — фосфотидилинозитол-4,5-бифосфат, PKA — протеинкиназа A; PKC — протеинкиназа C; PLC — фосфолипаза C, PS — фосфатидилсерин; R — регуляторные субъединицы PKA; SH2 — Src гомологичный участок 2; SRE — элемент стероидного ответа (по Середенину, 2004)

поверхности мембраны гуаниннуклеотидсвязывающим белком (G-белком). Этот белок в свою очередь регулирует эффекторный фермент, генерирующий внутриклеточный вторичный мессенджер.

Второй тип рецепторной системы — рецепторы, связанные с тирозинкиназой и гуанилилциклазой. Они состоят из трансмембранных рецеп-

торов, в которых внутриклеточная часть обладает ферментативной активностью, аллостерически регулируемой лигандным связыванием на внешнем по отношению к мембране участке рецептора.

Третий тип — более простая система рецептора, это регулируемый лигандом трансмембранный ионный канал. Его открытое состояние опреде-



ТАБЛИЦА 1.2 — Системы рецепторов, связанных с G-белками

Тип лиганда	Рецептор	G-белок	Система	Эффект
<b>Нейромедиаторы</b>				
Ацетилхолин	M <sub>1,3,5</sub>	a) G <sub>q/11</sub> b) G <sub>i</sub>	PLC-β K-канал	Стимуляция Закрит
	M <sub>2,4</sub>	a) G <sub>i</sub> b) G <sub>i</sub>	AC K-канал	Ингибирование Открыт
Дофамин	D <sub>1,5</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляция
	D <sub>2,3,4</sub>	b) G <sub>i</sub>	AC	Ингибирование
Адреналин	β <sub>1</sub>	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>s</sub>	AC Ca-канал	Стимуляция Открыт
	β <sub>2</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляция
	α <sub>1</sub>	a) G <sub>q/11</sub> b) G <sub>i</sub>		
	α <sub>2a,2b</sub>	c) G <sub>i</sub> a) G <sub>i</sub> b) G <sub>o</sub>		
ГАМК	ГАМК <sub>B</sub>	a) G <sub>o</sub> b) G <sub>i</sub> c) G <sub>i</sub>	Ca-канал K-канал AC	Закрит Открыт Ингибирование
		a) G <sub>i</sub> b) G <sub>q/11</sub> c) G <sub>i</sub> d) G <sub>o</sub>	AC PLC-β K-канал Ca-канал	Ингибирование Стимуляция Открыт Закрит
		d) G <sub>q/11</sub> d) G <sub>s</sub>	PLC-β AC	Стимуляция Стимуляция
Гистамин	H <sub>1</sub> H <sub>2</sub>	d) G <sub>q/11</sub> d) G <sub>s</sub>	PLC-β AC	Стимуляция Стимуляция
Серотонин	5HT <sub>1a</sub>	a) G <sub>i</sub> b) G <sub>i</sub>	AC K-канал	Ингибирование Открыт
	5HT <sub>1c</sub>	b) G <sub>q/11</sub>	PLC-β	Стимуляция
	5HT <sub>2</sub>	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>a</sub>	AC Ca-канал	Стимуляция Закрит
<b>Пептидные гормоны</b>				
Адренокортикотропин	АКТГ	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>s</sub>	AC Ca-канал	Стимуляция Открыт
Ангиотензин II	AT <sub>1a,1b</sub>	a) G <sub>i</sub> b) G <sub>i</sub> c) G <sub>q</sub> d) G <sub>i</sub> e) G <sub>i</sub>		
		b) G <sub>s</sub>		
		a) G <sub>i</sub> b) G <sub>o</sub>	AC Ca-канал	Ингибирование Закрит
		a) G <sub>s</sub> b) G <sub>o</sub>	AC PLC	Стимуляция Стимуляция
		a) G <sub>i</sub> b) G <sub>i</sub> c) G <sub>o</sub>	AC K-канал Ca-канал	Ингибирование Открыт Закрит
Тиреотропин	TSH	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>o</sub>	AC PLC	Стимуляция Стимуляция
Вазопрессин	V-1a	a) G <sub>i</sub> b) mG <sub>i</sub> c) G <sub>i</sub>	PLC PLD PLA <sub>2</sub>	Стимуляция Стимуляция Стимуляция
		b) G <sub>i</sub> b) G <sub>s</sub>	PLC AC	Стимуляция Стимуляция
	V-1b V-1c			
<b>Простаноиды</b>				
Простагландины	PGE <sub>1,2</sub>	b) G <sub>i</sub>	AC	Стимуляция
	PGF <sub>2a</sub>	b) G <sub>o</sub>	PLC	Стимуляция
Простаглицин	PGI <sub>2</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляция

Примечание. AC — аденилатциклаза; Ca-канал — кальцевый канал; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; K-канал — калиевый канал; PDE — фосфодиэстераза; PLA — фосфолипаза A; PLC — фосфолипаза C; PLD — фосфолипаза D.

ляется прямым связыванием лиганда с экстраклеточным участком каналообразующих белков.

Четвертый тип — характерен для жирорастворимых лигандов. В этом случае проникший через мембрану лиганд связывается с внутриклеточным рецептором, далее этот комплекс присоединяется к специфическому участку ДНК в ядре и регулирует транскрипцию.

Для понимания фармакогенетического значения лиганд-рецепторного взаимодействия механизмы трансдукции следует рассмотреть более подробно.

**Системы вторичных мессенджеров, связанных с G-белками.** В таблице 1.2 приведены примеры подобных рецепторных систем. Очевидно, что большое количество первичных мессенджеров регулируют лишь несколько вторичных. Таким образом, следует понимать, что специфичность действия первично связывающихся лигандов определяется локализацией рецептора на определенных клетках, в которых вторичные мессенджеры вызывают экспрессию белков, специфичных для данной клетки.

**Рецепторы, связанные с G-белками.** Открыто более 1000 генов, кодирующих рецепторы, связанные с G-белками. Эти рецепторы являются мономерными гликопротеинами с относительно сходным аминокислотным составом. Для них характерны 7 доменов, имеющих в составе полипептидной цепи гидрофобные аминокислоты. Эти домены образуются петлями внутри мембраны с одним концом, выступающим наружу, а другим — внутрь цитоплазмы (см. рис. 1.1).

Эндогенные лиганды связываются на внешнем участке рецептора. Небольшие по размеру, например амины, присоединяются к участкам внутри различных трансмембранных областей, тогда как крупные, например полипептиды, менее способные проникать в гидрофобные регионы, связываются на экстраклеточной петле N-концевого участка рецептора.



G-Белки присоединяются к внутриклеточному сегменту рецептора внутри 3-й петли между 5-м и 6-м регионами. Хотя механизм эффекта, возникающего при соединении с агонистом, не до конца ясен, предполагается, что этот акт стабилизирует рецептор в конформации, позволяющей ему взаимодействовать с тримером G-белков, активируя их и последующие эффекторные события.

Эффект агониста обычно имеет лишь ограниченную продолжительность, что определяется несколькими процессами. Большинство связанных с G-белками рецепторов имеет остатки серина и треонина в цитоплазматической петле и в C-концевом участке, которые могут быть фосфорилированы несколькими киназами, что ограничивает взаимодействие между рецептором и G-белком. Данный процесс называется десенситизацией рецептора и позволяет клетке ответить на весьма широкие диапазоны концентраций, стимулирующих экстраклеточных агентов. После продолжительного воздействия агониста число рецепторов на плазматической мембране может также регулироваться процессом интернализации (осуществляемым в некоторых случаях катаболизмом), или down-регуляцией рецептора. Хотя вызывающие ее сигналы не ясны, представляется, что они отличны от контролирующих десенситизацию.

**G-Белки.** Осуществляют трансдукцию сигнала от мембранных рецепторов к эффекторным ферментам и ионным каналам. Каждый из этих белков состоит из трех отдельных субъединиц, обозначаемых  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  в порядке снижения молекулярной массы;  $\alpha$ -субъединица тримера связывает гуаниннуклеотиды и является главным посредником влияния G-белков на их эффектор. Основной функцией  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц тримера является поддержка взаимодействия  $\alpha$ -субъединицы с плазматической мембраной и рецепторами, однако они способны и к прямой регуляции эффектора (табл. 1.3).

G-белки, участвующие в трансмембранном переносе сигнала, регулируются общими механизмами. На рисунке 1.1 представлен их цикл активации и инактивации. В базальном состоянии три субъединицы G-белков связаны вместе и с гуанозиндифосфатом (ГДФ), присоединенным к  $\alpha$ -субъединице. Когда агонист соединяется с

ТАБЛИЦА 1.3 — Семейства G-белков млекопитающих

Семейство	G-белок	Функции	Экспрессия в организме
$G_s$	$G_s$	Стимуляция АС Открытие $Ca^{2+}$ -канала	Везде
	$G_{s1}$	Стимуляция АС	Органы обоняния, мозг
G	$G_i$	Ингибирование АС	Везде
	$G_{i1}$	»	»
	$G_{i2}$	»	»
	$G_{i3}$	Открытие K-канала	
	$G_{oAB}$		
$G_q$		Заккрытие Ca канала	Мозг, сердце, эндокринные железы
	$G_{q12}$	цГМФ стимуляция PDE	Сетчатка
	$G_z$	?	Мозг
	$G_q$	PLC- $\beta$ -стимуляция	Везде
	$G_{11}$	»	»
	$G_{14}$	»	Миелоидные и B-клетки
	$G_{15}$	»	Миелоидные и T-клетки
$G_{12}$	$G_{16}$	MHE ингибирование MHE стимуляция	Везде
	$G_{13}$		

Примечание. АС — аденилатциклаза, ГМФ — гуанозинмонофосфат, NHE — обмен натрий/водород; PDE — фосфодиэстераза; PLC — фосфолипаза C

рецептором, ГДФ отделяется, и освободившееся на  $\alpha$ -субъединице место занимает гуанозинтрифосфат (ГТФ), в избытке присутствующем в цитоплазме.

Появление этой связи стимулирует G-белки, в результате  $\alpha$ -субъединица отделяется от рецептора и от  $\beta$ -,  $\gamma$ -субъединиц и связывается с эффектором. Спустя несколько секунд имеющаяся в  $\alpha$ -субъединице ГТФаза гидролизует связанную ГТФ до ГДФ, что приводит к инактивации субъединицы. Связанная с ГДФ  $\alpha$ -субъединица отделяется от эффектора и вновь ассоциируется с  $\beta$ -,  $\gamma$ -комплексом G-белков, становясь способной к новому циклу активации рецептором.

Функциональные различия между членами семейства G-белков первично определяются отличиями в  $\alpha$ -субъединицах. Номенклатура G-белков изначально строилась в соответствии с их функцией. Так, обозначения  $G_s$  и  $G_i$  приняты для стимулирующих и ингибирующих аденилатциклазу G-белков соответственно. Обозначение  $G_i$  было введено раньше, когда впервые открытый в сетчатке G-белок назывался трансдуцином.

Несовершенство этой номенклатуры стало очевидным после выделения и клонирования G-белков с невыясненной функцией. Так появились обозначения  $G_o$ ,  $G_q$ , затем  $G_{11}$ ,  $G_{12}$  и др. Некоторые G-белки экспрессируются лишь в определенных типах клеток и высокоспециализированы, например Gt обнаружен только в палочках и колбочках сетчатки, где активирует цГМФ-специфичную фосфодиэстеразу. Другие



G-белки, наоборот, экспрессируются в большинстве тканей и имеют множественную функцию, например,  $G_i$  присутствует в большинстве клеток, ингибируя аденилатциклазу, но способен и к прямому воздействию на некоторые ионные каналы.

Влияние большинства G-белков на эффекторы — стимулирующее, однако некоторые их ингибируют. Например,  $G_o$  ингибирует  $Ca^{2+}$ -каналы в мозге и сердце;  $G_s$  стимулирует, а  $G_i$  ингибирует аденилатциклазу. Последние два G-белка в свою очередь регулируются различными группами рецепторов, которые часто представлены в одной клетке. Результат одновременной активации стимулирующих и ингибирующих рецепторов — уменьшение и смягчение аденилатциклического ответа.

Эта двойная регуляция в дополнение к взаимодействию других следующих за белками компонентов сигнальной системы обеспечивает интегрированный ответ клетки на многочисленные стимулы.

**Эффекторные ферменты, регулируемые G-белками.** Из трех компонентов, обеспечивающих сопряженное с G-белками проведение сигнала, эффекторные звенья наиболее сложно изучать на молекулярном уровне. Только недавно некоторые из ферментов этого звена были изолированы и клонированы.

Эффекты гормональных и нейромедиаторных рецепторов чаще всего реализуются через аденилатциклазу и фосфолипазу C (см. табл. 1.3). Эти две системы, схематически представленные на рисунке 1.1, изучены наиболее подробно. Другие ферменты, такие, как фосфолипаза A<sub>2</sub>, продуцирующая арахидоновую кислоту, также, по-видимому, регулируются G-белками, однако эти реакции до конца не ясны.

**Аденилатциклаза и цАМФ как вторичный мессенджер.** Циклический АМФ (цАМФ) синтезируется из АТФ встроенными в плазматическую мембрану аденилатциклическими ферментами.

Представляется, что эти ферменты являются большими полипептидами, содержащими два кластера из шести трансмембранных сегментов, разделяющих два сходных каталитических домена. Имеется, по крайней мере, восемь форм аденилатциклазы. Все они стимулируются  $G_s\alpha$ , но отличаются по чувствительности к ингибирующему влиянию  $G_i\alpha$ -стимуляции кальцийзависимым кальмодулином (calcium/calmodulin) и по эффекту  $\beta$ -,  $\gamma$ -субъединиц G-белков (табл. 1.4). Эти дополнительные регуляторы дают возможность интеграции многих сигналов, влияющих на различные системы вторичных мессенджеров внутри одной клетки.

Циклический АМФ проявляет свой эффект в клетке, в основном активируя цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназа A, PKA). Эти тетрамерные ферменты состоят из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Ферменты активируются, когда две молекулы цАМФ присоединяются к каждой регуляторной субъединице, освобождая каталитические субъединицы из тетрамера. Освободившиеся субъединицы катализируют перенос фосфатной группы из АТФ на специфические сериновые или треаниновые остатки белков-мишеней. Среди них могут быть ферменты, которые участвуют в метаболических процессах клетки, и белки, регулирующие транскрипцию гена. Хорошо изучен, например, активируемый цАМФ метаболический путь, составляющий каскад ферментативных активаций, ведущий к распаду гликогена в печени. Активированная протеинкиназа A фосфорилирует фосфорилазную киназу (phosphorylase kinase), которая в свою очередь фосфорилирует гликогенфосфорилазу — фермент, катализирующий распад гликогена.

Действие цАМФ на транскрипцию генов опосредуется катализируемым протеинкиназой A фосфорилированием белка, известного под названием cAMP response element-binding protein

ТАБЛИЦА 1.4 — Регуляция клонированной аденилатциклазы млекопитающих

Подтип	G-стимуляция	PKC стимуляция	Эффект $\beta\gamma$ -субъединиц G-белков*	$G_i$ -ингибирование	$Ca^{2+}$ -эффект
I	Умеренная	Нет	Ингибирование		
II	Выраженная	Есть	Стимуляция	Есть	Стимуляция
III	Умеренная	Нет	?	Нет	Нет
IV	Выраженная	Нет	Стимуляция	?	Стимуляция
V	Выраженная	Есть	Нет	Нет	Нет
VI	Выраженная	Есть	Нет	Есть	Ингибирование
VII	Выраженная	Есть	?	Есть	Ингибирование
VIII	Выраженная	Нет	?	?	Нет
				Есть	Стимуляция

\*Ингибирование или стимуляция активации  $G_s$ .



(CREB), который присоединяется к специфическим коротким последовательностям ДНК, известным как cAMP response elements (CRE). CREB присоединяется к CRE, будучи фосфорилированным протеинкиназой A, что стимулирует транскрипцию генов, содержащих CRE в регуляторных зонах.

**Фосфолипаза C и фосфолипидные вторичные мессенджеры.** Представители семейства G-белков (см. табл. 1.3) сопрягают различные рецепторы с группой ферментов, известных как фосфолипазы с- $\beta$ . Эти ферменты относятся к большому семейству фосфолипаз, субстратом для которых являются инозитолфосфолипиды. Сигнальная трансдукция через этот путь влечет последовательность молекулярных событий, сходных с наблюдаемыми при активации аденилатциклазы. Связывание агониста с рецептором активирует G-белок, который в свою очередь присоединяется к фосфолипазе на внутренней поверхности плазматической мембраны. Активированная липаза быстро превращает фосфатидилинозитолбифосфат (PIP<sub>2</sub>) в инозитолтрифосфат (IP<sub>3</sub>) и диацилглицерол. Обе эти молекулы действуют как вторичные мессенджеры двумя различными путями: IP<sub>3</sub> — небольшая водорастворимая молекула, способная быстро диффундировать в цитоплазму и присоединяться к IP<sub>3</sub>-зависимым кальциевым каналам в гладком эндоплазматическом ретикулуме, освобождая запасы кальция в цитозоль.

Увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме инициирует волну  $Ca^{2+}$ -зависимых реакций в клетке, многие из них опосредуются специфическими  $Ca^{2+}$ -связывающими белками, из которых наиболее распространен кальмодулин.  $Ca^{2+}$ -кальмодулин регулирует ряд ферментов, включая  $Ca^{2+}$ -зависимую АТФазу плазматической мембраны, которая выкачивает кальций из клетки, и, как было сказано раньше (см. табл. 1.3), некоторые типы аденилатциклазы. Большинство эффектов кальция в клетке является результатом активации группы протеинкиназ, известных как  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимые протеинкиназы. Эти киназы фосфорилируют сериновые и треониновые остатки различных белков. Таким образом, вновь физиологический ответ на активацию фосфолипидного вторичного мессенджера в каждой клетке зависит именно от экспрессирующихся в ней белков, являющихся мишенью  $Ca^{2+}$ -кальмодулинкиназ.

Другим молекулярным продуктом гидролиза PIP<sub>2</sub> фосфолипазой C является диацилглицерол. Эта липидная молекула остается в плазматической мембране, где совместно с фосфатидилсе-

рином активирует некоторых членов другого семейства серин-треониновых киназ, известных как протеинкиназа C. Эти растворимые киназы перемещаются в мембрану в ответ на увеличение кальция в цитозоле (вызванное освобождением IP<sub>3</sub>) и затем активируются комбинированным воздействием  $Ca^{2+}$ , диацилглицерола и фосфатидилсерины. Будучи активированными, эти киназы фосфорилируют специфические для клетки группы субстратных белков, которые включают многие ионные каналы, рецепторы и другие киназы, что в результате увеличивает генную транскрипцию.

**Другие процессы сигнальной трансдукции, регулируемые G-белками.** В дополнение к описанным ферментам совсем недавно было показано, что G-белки также модулируют и активность вольтажзависимых ионных каналов. Как видно из таблицы 1.2, многие гормоны и нейромедиаторы регулируют как вторичные мессенджеры, так и ионные каналы, активируя один G-белок. В частности,  $G_i$  стимулирует как аденилатциклазу, так и некоторые типы  $Ca^{2+}$ -каналов.

Очевидно, дальнейшее выяснение механизмов прямой и обратной регуляции рецепторных систем сигнальной трансдукции является одной из важнейших научных задач будущего.

#### Рецепторы, связанные с ферментами

**Тирозинкиназные рецепторы.** Данная группа рецепторов опосредует сигнал от ряда эндогенных веществ, включающих инсулин, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF). Эти рецепторы сформированы одной полипептидной цепью, которая пронизывает цитоплазматическую мембрану, образуя три домена: лигандсвязывающий экстрацеллюлярный, трансмембранный и интрацеллюлярный, который содержит участок, обеспечивающий ферментативную активность (см. рис. 1.1). Некоторые из этих рецепторов, например инсулиновый, существуют в виде димеров из двух рецепторов, сопряженных друг с другом нековалентными связями. Другие, такие, как EGF-рецептор, существуют внутри мембраны в единичной форме и образуют димер в ответ на присоединение лиганда к каждой субъединице. В любом случае связывание фактора роста с рецептором приводит к аллостерической активации тирозинкиназной активности в цитоплазматическом домене рецептора.

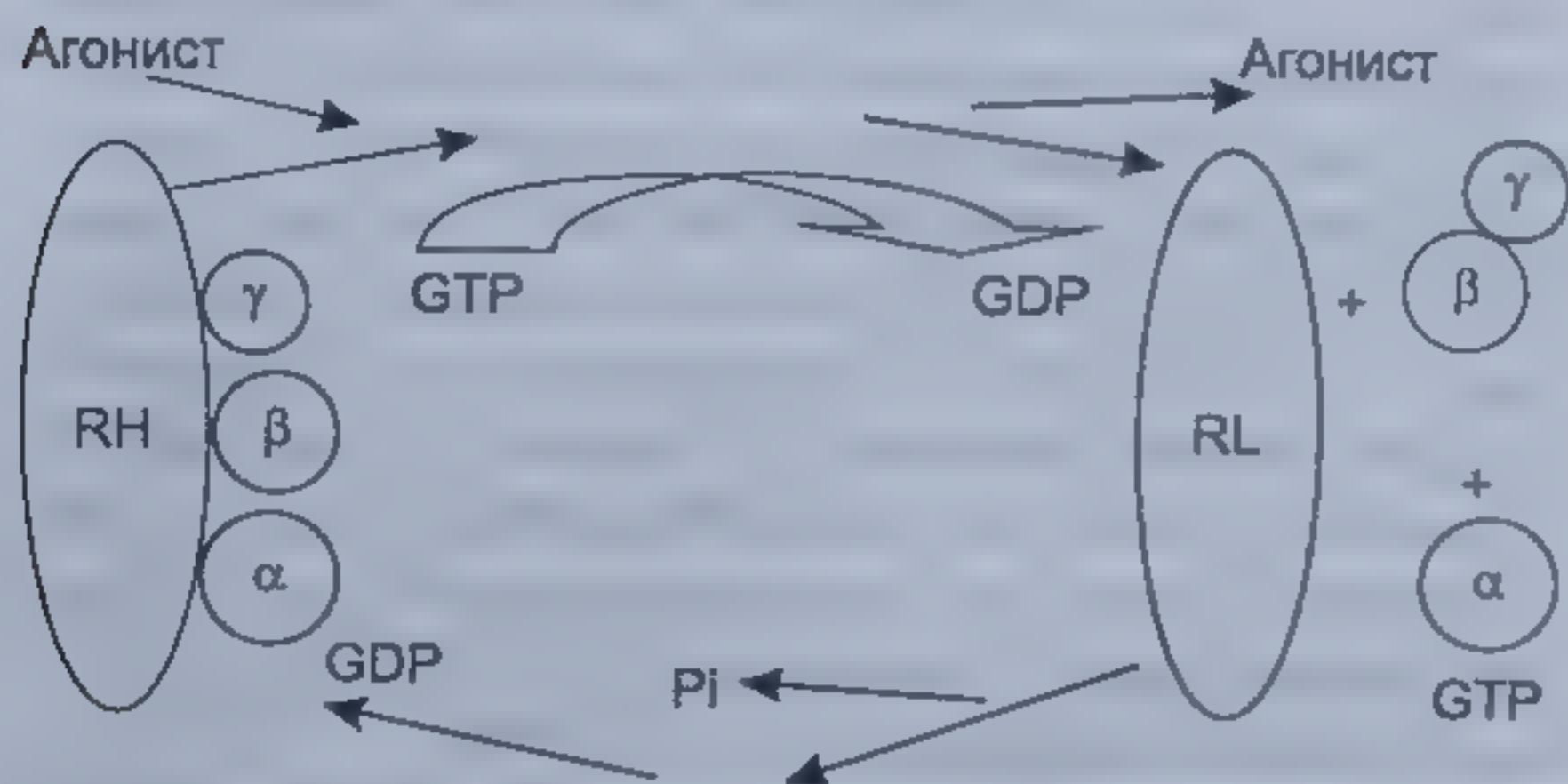
Первый шаг в этой активации включает перекрестное фосфорилирование множественных остатков тирозина двух рецепторных субъединиц внутри интрацеллюлярного домена. Это автофос-



фосфорилирование действует как сигнал к связыванию других внутриклеточных белков, тирозиновые остатки которых фосфорилируются рецептором и таким образом активируются. Специфичность клеточного ответа детерминируется специфичными для данной клетки комбинациями белков, которые присоединяются к рецепторам факторов роста.

В последнее время большое количество белков, присоединяющихся к активированным рецепторам факторов роста, было идентифицировано. Имея различную структуру, эти белки включают два консервативных домена, известных как SH2 и SH3 (Sre homology region). Впервые они были выявлены в протоонкогене, названном Sre-белок, отсюда и название; SH2-домены распознают фосфотирозины на рецепторах факторов роста, функции SH3-доменов пока не ясны.

Характеристика белков, содержащих SH2- и SH3-домены, является сегодня предметом многих исследований. Роль некоторых из них показана. Например, одним из механизмов, которым факторы роста регулируют клеточный рост и дифференцировку, является активация каскада протеинкиназ, известных как митогенактивируемые протеинкиназы (mitogen activated protein kinas — MAP kinase pathway). Активация этого пути инициируется фосфорилированием тирозинов белка Grb2, содержащего SH2- и SH3-домены. SH3-домен на Grb2 присоединяет другой белок, известный как mSOS, и совместно комплекс Grb2/mSOS активирует Ras, мономерный G-белок. Ras имеет структуру, аналогичную  $\alpha$ -субъединице G-белков, которая взаимодействует с 7-трансмембранными (сопряженными с G-белками) рецепторами и активируется и инактивируется сходными механизмами (рис. 1.2). Отсюда взаимодействие Ras с Grb2/mSOS ускоряет обмен ГДФ на ГТФ на Ras, стимулируя его активацию.



**РИСУНОК 1.2** — Цикл активации — инактивации G-белка:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  — субъединицы G-белка; GDP — гуанозиндифосфат; GTP — гуанозинтрифосфат;  $P_i$  — фосфат; RH — высокоаффинный рецептор; RL — низкоаффинный рецептор

Следующий шаг в этом каскаде включает, по-видимому, активацию Ras серин/треонинкиназы, известную как Raf, которая затем активирует фосфорилированием другую киназу, MEK (известную как MAP-киназная киназа), которая в свою очередь фосфорилирует MAP-киназу, которая способна проходить через ядерную мембрану, и в ядре она фосфорилирует различные факторы транскрипции. Возникающие изменения транскрипции гена инициируют процессы пролиферации или дифференцировки.

Другие белки, взаимодействующие с рецепторами факторов роста, способны регулировать внутриклеточные вторичные мессенджеры. Например, члены семейства фосфолипазы с- $\gamma$ , которые регулируют уровень внутриклеточного IP3 и диацилглицерола, как и семейство PLC- $\beta$ , рассмотренные выше, содержат SH2- и SH3-домены и могут быть активированы тирозинкиназными рецепторами. Пока из рецепторов факторов роста только инсулиновые используются как фармакологические мишени у больных диабетом. Однако роль этих рецепторов в клеточном росте, неконтролируемое проведение через них сигналов при воспалительных и неопластических заболеваниях определяют большой интерес к разработке блокирующих их активность агентов. Например, мутантные Ras-белки были обнаружены более чем в 30 % опухолей человека, поэтому в настоящее время в качестве препаратов лечения опухолей разрабатываются вещества, способные ингибировать мутантные белки Ras и другие в MAP-киназном пути.

**Гуанилатциклазные рецепторы.** Известен только один класс таких рецепторов для семейства пептидных гормонов, называемых предсердными натрийуретическими пептидами (atrial natriuretic peptides, ANP). Они секретируются мышечными клетками в ответ на повышение артериального давления и связываются с рецепторами в почках, где индуцируют увеличение экскреции натрия и воды, и в гладких мышцах сосудов, вызывая их релаксацию. ANP-рецептор является одиночным полипептидом, содержащим экстрацеллюлярный ANP-связывающий домен, одиночный трансмембранный домен и внутриклеточный каталитический домен с гуанилатциклазой. Активация рецептора ведет к увеличению продукции цГМФ, который в свою очередь активирует серин-треонинкиназы, цГМФ-зависимую протеинкиназу (протеинкиназу G). Белки-мишени для протеинкиназы G и сигнальные каскады, ведущие к ответу на ANP, недостаточно изучены.



**Ионные каналы, контролируемые лигандным связыванием.** Синаптические нейромедиаторы связываются с группой рецепторов на постсинаптических мембранах, известных как лиганд-контролируемые ионные каналы (см. рис. 1.1, 1.3). Среди них ацетилхолин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, глицин, глутамат. Лигандконтролируемые ионные каналы — важнейшая мишень для действия лекарственных средств, особенно психотропных. Различные ионные каналы сходны по структуре, они состоят из нескольких субъединиц, формирующих в мембране ионный канал. Каждая субъединица канала — полипептид, содержащий четыре перекрывающихся мембрану домена. В то же время для них характерна специфичность связывания нейромедиаторов и селективность транспорта ионов (табл. 1.5).

В данном классе наиболее полно охарактеризован Н-ацетилхолиновый рецептор. Этот ионный канал (см. рис. 1.1, 1.3) состоит из 5 субъединиц ( $2\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), которые совместно формируют пору, проходящую через плазматическую мембрану. Закрытая позиция двух  $\alpha$ -субъединиц внутри мембраны формирует “ворота”, препятствующие прохождению ионов через канал. Ацетилхолин, присоединяясь к экстрацеллюлярным участкам двух  $\alpha$ -субъединиц, вызывает в них конформационные изменения, ведущие к открытию канала для ионов, особенно для  $\text{Na}^+$ , которые соответственно химическому градиенту идут внутрь клетки.

**Внутриклеточные рецепторы.** Достаточно жирорастворимые лиганды, способные проникать через плазматическую мембрану, проявляют свое действие, связываясь с группой внутриклеточных белков, называемых суперсемейством стероидных рецепторов (см. рис. 1.1, 1.4). Оно включает рецепторы глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых стероидных гормонов, витамина D, тиреоидного гормона и ретиноевой кислоты.

Активация всех этих рецепторов приводит к увеличению транскрипции в определенных генах клетки-мишени, поэтому они называются лигандзависимыми факторами транскрипции.

Общая структура рецептора этого класса представляет собой единичный полипептид, который делится на три функциональных домена; N-концевой участок рецептора имеет модуляторную функцию и в отсутствие своего лиганда связан с белком, известным как hsp 90 (90 kDa heat-shock protein).

Домен рецептора, связывающийся с ДНК, расположен в середине белка и содержит структурный мотив, известный как “zinc finger”, который является общим для связывающихся с ДНК белков. Домен, присоединяющий лиганд, находится на С-концевом участке рецептора. В результате связывания с лигандом белок hsp 90 освобождается, открывая связывающийся с ДНК и активирующий транскрипцию домен рецептора. Поскольку действие лигандов этого класса требует увеличения транскрипции, трансляции и последующего белкового синтеза, ответ формируется медленно, часто несколько часов. Аналогично медленный оборот большинства белков, регулируемых этими лигандами, дает длительный эффект, продолжающийся после удаления лиганда.

Нельзя также вывести простые зависимости между содержанием в плазме гормонов или лекарств, действующих на соответствующие рецепторы, и их эффектом.

**Белки как рецепторонесущие молекулы.** Хотя изменение первичной структуры белков может быть вызвано химическими веществами, которые вызывают разрыв пептидных связей или замещают одну аминокислоту на другую, маловероятным является объяснение обратимости действия фармакологических препаратов. Известно довольно много примеров того, что взаимодействие лекарственных веществ с аминокислотными остатками в молекуле белка приводит к сдвигам вторичной и третичной структур, но не первичной.

Аминокислотные остатки в белковой молекуле-рецепторе, как известно, содержат полярные и апольярные группировки, которые детерминируют образование полярных или апольярных связей между ними и фармакологическими препаратами.

Полярные группы ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $-\text{NH}_3^+$ ,  $=\text{O}$ ) обеспечивают образование главным образом ионных и водородных связей.

ТАБЛИЦА 1.5 — Лиганд-активируемые ионные каналы

Нейромедиатор	Канал (рецептор)	Ионная селективность	Эффект
Ацетилхолин	Никотиновый	Катионы, преимущественно $\text{Na}^+$	Возбуждающий
Серотонин	$5\text{HT}_3$		
Глутамат	NMDA*, non-NMDA		
Глицин	$\text{GAMK}_A$ Gly	Анионы, преимущественно $\text{Cl}^-$	Ингибирующий

\*N-метил-D-аспартат; этот рецепторный канал имеет важную  $\text{Ca}^{2+}$  селективность



Аполярные группы (водород, метильные, циклические радикалы и др.) образуют гидрофобные связи с низкомолекулярными фармакологическими агентами.

Конформации макромолекул стабилизируются часто и дисульфидными связями, которые также могут быть местом "атаки" фармакологических препаратов с образованием комплексов. Поскольку конформационные переходы белков имеют существенное значение во взаимодействии с лекарственными препаратами, видимо, целесообразно обсудить роль дисульфидной связи в этом процессе.

Поскольку дисульфидная связь стабилизирует белковую структуру и в связи с этим ответственна за физические и биологические свойства протеинов, влияние на нее некоторых фармакологических препаратов может вызвать множественные изменения как в структуре, так и в функции белков-рецепторов. В биохимии уже давно известны различные реагенты на сульфгидрильные группы, которые с успехом применяются для исследования особенностей их локализации и строения белков. К ним относятся *p*-хлормеркурийбензоат, монойодацетат, меркаптоэтанол, дитиотриэтол и др. Кроме того, в фармакологии используются препараты, влияющие на сульфгидрильные группы и связи, которые обладают различным спектром биологического действия. Наиболее существенными из них являются ртуть- и мышьяк-содержащие агенты.

Дисульфидные связи могут располагаться как интермолекулярно, так и соединять поперечными связями различные молекулы, образуя межмолекулярные сшивки (рис. 1.3), которые определяют конформационные особенности молекул белков.

Более детальная информация о локализации дисульфидной связи, конформация молекул и ее влияние на третичную структуру была получена из рентгенодифракционного анализа. Этот метод был применен для анализа некоторых кристаллических белков, содержащих дисульфидные связи, таких, как лизоцим,  $\alpha$ -химотрипсин и рибонуклеаза. Дисульфидная связь легко определяется в рентгенодифракционных картинах белков из-за ее прочности и комплексообразования с ионами тяжелых металлов.

Дисульфидная связь, как стало известно в последние годы, содержится в Н-холинорецепторах на некотором расстоянии от анионного пункта и отсутствует в М-холинорецепторах. После восстановления дисульфидная связь реагирует с реагентами на сульфгидрильные группы, которые

имеют определенное сродство с холинорецептором посредством триметиламмониевой группы. Эти реагенты, меченные по тритию, типа  $\text{H}^3$ -4-(N-малеимидо)- $\alpha$ -бензилтриметиламмония, могут специфически связываться с SH-группами восстановленных рецепторов, в то время как неспецифическое связывание обусловлено избытком сульфгидрильных групп биологических мембран. Выделение рецепторного белка после ингибции неспецифических SH-групп и электрофореза в полиакриламидном геле позволило обнаружить зону с высокой радиоактивностью, молекулярный вес которой соответствовал 42 000.

Изучение холинорецепторов методом химической модификации позволило сделать заключение, что анионный пункт как М-, так и Н-холинорецепторов представлен карбоксильной или фосфатной группой, в то время как дисульфидная связь Н-холинорецептора расположена на расстоянии 12 Å от анионного пункта.

Весьма интересным с точки зрения анализа рецепторов для фармакологических препаратов является и то, что дисульфидная связь может обмениваться и перемещаться в различных направлениях. Это происходит в простейшем случае при некоторых физических и химических воздействиях. В частности, при агрегации овальбумина или бычьего альбумина наблюдается сдвиг от интра- к интермолекулярным дисульфидным связям. Дисульфидный обмен имеет место и при смешивании растворов и переводе их к менее родственным системам. На этот процесс влияют определенным образом окисляющие и восстанавливающие агенты.

Сульфгидрильные группы и дисульфидные связи принимают участие в транспорте гидридного иона Н- от восстановленного агента, содержащего SH-группу, к окислительному, имеющему S—S-группу. И. Клотц еще в 1958 г. высказал предположение, что молекулы воды образуют как бы мостик между -SH и -S—S-группами. Если гидридный ион переходит от сульфгидрильной группы к молекуле воды, то она сможет образовывать дисульфидную связь, так как у оставшейся серы не будет достать двух электронов. Таким образом, гидридный ион может мигрировать по цепи, состоящей из молекул воды, на значительные расстояния между молекулами окислительно-восстановительных реакций. Установлено, что ионы водорода значительно быстрее продвигаются в структурированной воде, чем в жидкости. Эта подвижность обусловлена переносом водорода от одной молекулы воды к другой, следовательно, скорость полного переноса



зависит как от протяженности системы водородных связей, так и от перехода иона водорода от одного атома кислорода к другому.

Дисульфидная связь может иметь значение при различных физико-химических взаимодействиях, что следует учитывать при оценке влияния фармакологических препаратов на эту реакционную группу.

Различаются несколько вариантов рецепторных образований для фармакологически активных веществ в организме. Эти варианты можно классифицировать следующим образом.

1. Рецепторная область сформирована стереоспецифическим расположением аминокислотных остатков одной молекулы. Эти мономолекулярные рецепторы являются стационарными и находятся в форме, готовой к соединению с молекулой фармакологического препарата.

2. Рецепторная область может соответствовать нескольким молекулам.

3. Рецепторная область может быть сформирована боковыми группами аминокислот соседних друг другу протеинов. Тогда она обозначается как межмолекулярный рецептор. Фармакологический препарат с комплементарной структурой рецепторному полю мог бы нарушить межмолекулярные взаимоотношения или разъединить функциональные цепи (например, меркурийсульфонат может находиться между двумя молекулами миоглобина в сферической позиции).

Как известно, оптимальные взаимоотношения фармакологического препарата и рецептора предполагают структурную комплементарность между ними. При первом приближении рассмотрения состояния рецептора мы можем принять конформационное постоянство макромолекулы. Однако уже накопилось достаточно данных, которые позволяют сделать вывод, что экзогенные и эндогенные биологические вещества могут изменять конформацию макромолекул (в простейшем случае изменение конформации макромолекул может быть при изменении pH, температуры и других параметров).

Установлено, что начальным этапом адренергических реакций являются конформационные изменения адренорецепторов.

Изменения конформации макромолекулы рецептора и связанные с ними изменения рецепторного поля (или рецепторной области) обозначают как аллостерический эффект. Этот эффект, в конечном итоге, может быть причиной активации или ингибции ферментативной активности, поэтому фармакологические препараты, взаимо-

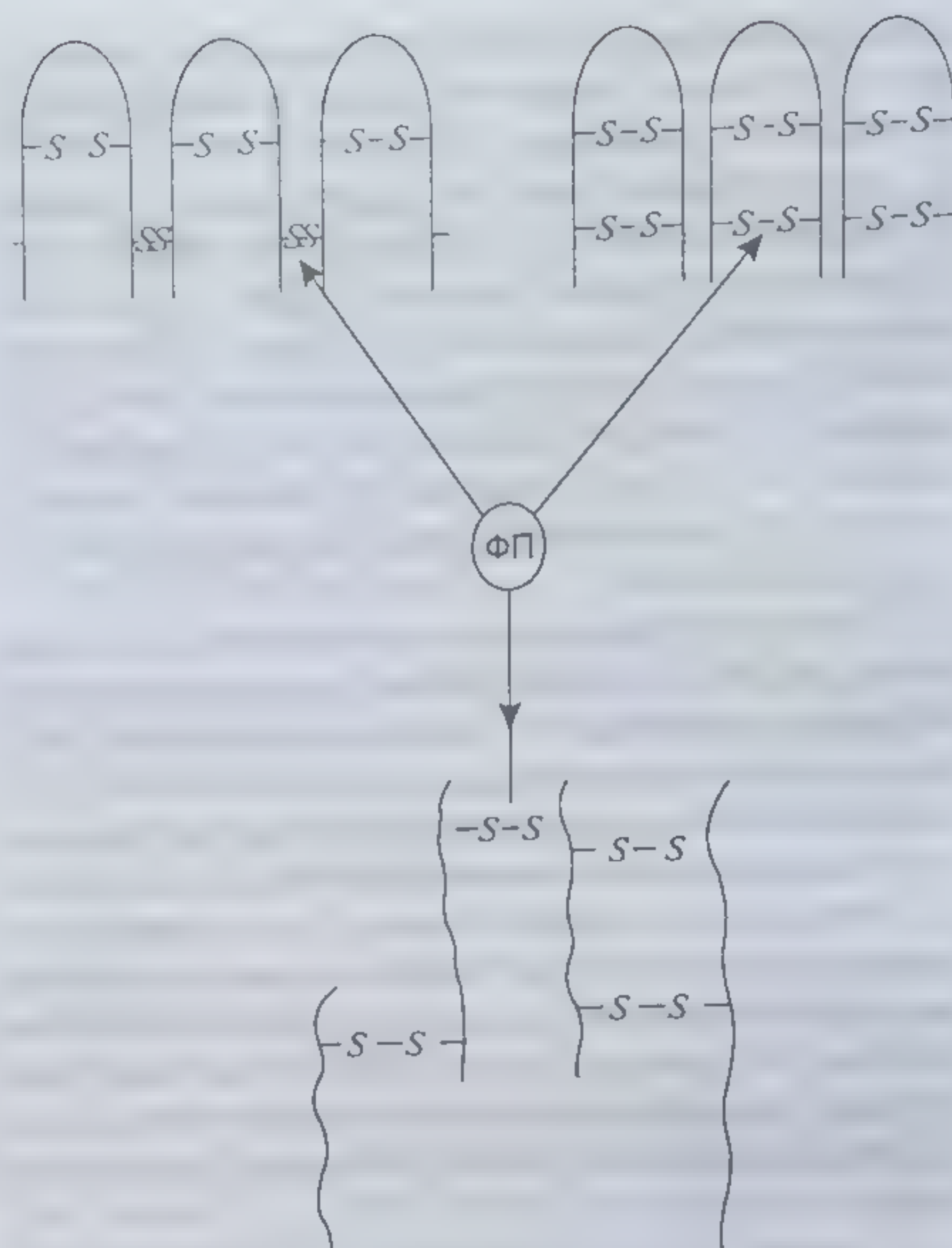


РИСУНОК 1.3 — Места "атаки" фармакологическим препаратом (ФП) дисульфидной связи

действующие с рецепторными молекулами, изменяющие конформацию фермента и влияющие на его биологическую активность, называют аллостерическими активаторами, или аллостерическими ингибиторами.

Если рецепторное поле расположено в отдалении от активного центра фермента, то оно обозначается как рецептор 2-го порядка. В отличие от рецепторов 2-го порядка, активные центры ферментов, так называемые субстратные рецепторы, принято называть рецепторами 1-го порядка.

Одним из перспективных направлений в изучении активных центров ферментов и рецепторов является присоединение спин-меток в различных участках молекулы с последующей регистрацией спектров ЭПР. Весьма полезная информация может быть получена при "посадке" двух или более меток к двум аминокислотным остаткам, расположенным относительно близко в одной и той же молекуле. Это позволяет наблюдать диполь-дипольное и обменное взаимодействие между двумя неспаренными электронами этих спин-меток и, следовательно, судить о расстоянии между



этими аминокислотами и их взаимной ориентации. Последнее позволит судить о конформации молекулы и активного центра.

Определенный интерес представляет "посадка" на белок ковалентных и гидрофобных меток, с помощью которых можно судить не только о конформации макромолекулы, но и о характере связей фармакологического препарата с белковой матрицей. Конкуренция стероида с гидрофобной меткой за место "посадки" позволило сделать вывод о гидрофобном характере взаимодействия гормона с белком.

Выделение белкового рецептора в чистом виде, исследование его молекулярных характеристик методами гельфильтрации и седиментационного анализа, определение конформации методами ЭПР, ЯМР, рентгеноструктурного анализа и др. являются насущной задачей молекулярной фармакологии.

Отдельным направлением в молекулярной фармакологии рецепции является построение молекулярных моделей рецептора и выяснение возможностей взаимодействия препаратов с ним (например, характеристики холинорецепторов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, серотониновых рецепторов и др.).

Однако при исследованиях на молекулярном уровне и интерпретации полученных данных необходимо учитывать, что рецептор находится прежде всего в определенном окружении, которое может оказывать свое модифицирующее действие на его структуру прямо или косвенно. Одним из таких факторов является вода.

**Физико-химические аспекты рецепции.** Связи, принимающие участие в образовании комплекса фармакологический препарат—рецептор, образуют большое силовое поле на поверхности рецептора, притягивающее диффундирующую в организме молекулу препарата. Этот эффект может быть кооперативным и рассчитывается по уравнению Фика. Существует несколько видов связей, которые играют роль в ассоциации фармакологический препарат—рецептор:

1. Ковалентная связь возникает между двумя атомами, если они обобществляют два электрона с антипараллельными спинами. Энергию связи относят к резонансу электронов между атомами. Эта связь осуществляется на малом расстоянии 1—2 Å, а ее энергия составляет 10—150 ккал·моль<sup>-1</sup>. Такие связи образуют препараты ртути и мышьяка с ферментами, имеющими сульфгидрильные группы, алкилфосфаты с холинэстеразой, дибенамин с  $\alpha$ -рецепторами адренергических систем, а также и алкилирующие цитостатики.

2. Ионные связи в принципе довольно стабильны. Энергия связи составляет 5 ккал·моль<sup>-1</sup>. Они имеют определенное значение для ассоциации фармакологических препаратов с рецепторами.

3. Ион-дипольные связи с энергией 2—5 ккал·моль<sup>-1</sup> существенны для ориентации фармакологического препарата относительно молекулы рецептора.

4. Водородные связи имеют энергию порядка 1—7 ккал·моль<sup>-1</sup> и участвуют в ассоциации фармакологического препарата в рецепторном поле.

5. Диполь-дипольные связи принимают участие в фиксировании фармакологического препарата в рецепторном поле с энергией, равной 1—3 ккал·моль<sup>-1</sup>.

6. Аполярные ван-дер-ваальсовы связи стабилизируют комплекс фармакологического препарата с рецептором. Их энергия связи составляет 0,2—1 ккал·моль<sup>-1</sup>.

7. Гидрофобные связи образуются при взаимодействии неполярных лекарственных средств в водной среде.

Ориентация фармакологического препарата в рецепторном поле происходит при оптимальной комплементарности партнеров. Это достигается, когда энергия связи более 10 ккал·моль<sup>-1</sup>.

Взаимодействие фармакологического агента с рецептором протекает в три этапа: притяжения, ориентации и фиксации. Чем ближе фармакологический препарат находится относительно рецептора и его рецепторного поля, тем большее количество связей принимает участие, включая и ван-дер-ваальсовы связи.

Если фармакологический агент действует посредством индукции изменений конфигурации рецептора, то следует различать часть молекулы, которая ответственна за связь с рецептором, т. е. за "свойство" и ту часть молекулы, которая вызывает конформационные изменения, т. е. "действие". Это позволяет классифицировать лекарственные препараты по принципу взаимодействия с рецептором:

1. Агонисты — лекарственные вещества, которые посредством прикрепления к рецептору индуцируют эффективное конфигурационное изменение.

2. Антагонисты — лекарственные вещества, которые, прикрепляясь к рецептору, не индуцируют эффективного конфигурационного изменения.

3. Неполные (частичные) агонисты — лекарственные вещества, которые посредством фиксации с рецептором могут индуцировать эффективное конфигурационное изменение, но в меньшей степени, чем оно индуцируется агонистом.



Это определение предполагает, что рецептор находится не только в 2 конформациях — “покоящейся” и “сложенной”, но существует и ряд промежуточных форм — “частично сложенных” конформаций. Последние следует рассматривать как рецепторные места для ряда молекул, оказывающих сходный фармакологический эффект.

Концепция об изорецепторах объясняет, почему имеется такая разновидность клеточной и органной специфичности в способности фармакологических препаратов действовать на основные пути метаболизма в животном мире.

Поскольку при взаимодействии фармакологического препарата с рецептором структурная комплементарность обеспечивается и наиболее важными физико-химическими свойствами самих лекарственных средств, которые имеют прямое отношение к проблеме рецепции, можно выделить величину молекулы, от которой зависит кинетика проникновения через интракорпоральные барьеры. С увеличением молекулы повышается возможность изменения ее геометрии и образования ван-дер-ваальсовых связей с макромолекулярным партнером.

Геометрия молекул фармакологически активных препаратов имеет существенное значение для взаимодействия их с рецепторами. Молекулы существуют в различных формах изомерной конформации: оптических, геометрических и конформационных изомеров. В молекулярной фармакологии установлены следующие закономерности:

1. В случае низкомолекулярных веществ (1,2-дихлорэтилен) стерические различия молекулярного строения слабо отражаются на особенностях фармакологического действия препаратов.

2. Структурно-специфический эффект наступает в случае применения фармакологических агентов с большей молекулярной массой, как например, медиаторы нервной системы (160—190). Среди них адреналин и ацетилхолин содержат по 26 атомов, серотонин — 25 атомов, а норадреналин — 23 атома.

Установлено, что чем жестче конформация молекулы рецептора, тем сильнее различие в действии стереоизомеров, т. е. различие в действии стереоизомеров зависит от того, в какой степени рецептор представляет собой ригидное соединение.

3. Первостепенное значение для резорбции фармакологических препаратов имеет их растворимость в воде, которая свидетельствует не только о виде, но и о количестве полярных группировок в их молекулах.

4. В противоположность этому растворимость фармакологических препаратов в липидах свидетельствует о меньшей полярности соединений. Между растворимостью в воде и липидах существует обратно пропорциональная зависимость. В частности, чем выше коэффициент липид—вода, тем легче фармакологический препарат проникает через биологические мембраны, а именно, через их липидный слой. Изучение коэффициентов распределения, а также физико-химических аспектов взаимодействия стероидов с биологическими мембранами позволяет сделать заключение о гидрофобном характере влияния стероидов и курареподобных средств.

Была попытка создания модели взаимодействия ацетилхолина и его аналогов с рецепторами, изучено взаимодействие органических ионов четвертичных аммонийных оснований с сетчатыми структурами полиэлектролитов и сделано заключение, что причиной высокой специфичности может явиться большая энергия взаимодействия или гидрофобный эффект. Дальнейшее уточнение факторов, влияющих на взаимодействие холинорецептора с ацетилхолином или четвертичными аммонийными основаниями в условиях создания экспериментальных моделей, возможно, с помощью термодинамического анализа.

В последние годы весьма популярным для оценки комплексообразования между фармакологическими препаратами и рецепторами стало исследование электронной структуры фармакологических препаратов. Среди них изучены некоторые антибиотики, стероиды, сульфаниламидные препараты и др.

Таким образом, исследование физико-химических свойств молекул фармакологических препаратов — необходимый этап в оценке их комплексообразования с рецепторами.

**Комплексообразование лекарственных веществ с рецепторами.** Известно, что вторичная фармакологическая реакция развивается вследствие взаимодействия лекарственного вещества с рецептором. Поскольку рецептор представляет собой определенную молекулярную структуру, следовательно, и взаимодействие должно определяться молекулярной сущностью лекарственного вещества и рецептора. Если физико-химические свойства лекарственных веществ в большинстве случаев хорошо изучены, то этого еще нельзя сказать о рецепторах.

В работах П. Эрлиха, К. Бернара, Н. П. Кравкова и других авторов впервые сформулированы оригинальные гипотезы о фармакологической



рецепции. В частности, П. Эрлих указывал на определенные группы макромолекул, с которыми могут взаимодействовать химические вещества. В последующем некоторые ученые изучали механизм действия ацетилхолина, адреналина и норадреналина, гистамина, М- и Н-холиномиметиков, М- и Н-холинолитиков на изолированных органах, мышечных тканях, синаптических пластинках и других объектах (Кларк, Ариенс, Стефенсон, Пейтон, Инг, Мак Кей и др.).

Общность этих теорий заключается в том, что была сделана попытка проанализировать механизм действия фармакологических препаратов, исходя из концепции, что фармакологический ответ развивается вслед за адсорбцией его на рецепторе. Считают, что в основе действия фармакологически активных веществ лежит физический процесс адсорбции со всеми вытекающими отсюда последствиями. Анализ изотерм адсорбции Ленгмюра и применение основных уравнений, с помощью которых описывается изотерма, позволили получить количественные характеристики адсорбции.

Приложение закона действующих масс к сложной равновесной системе может быть представлено следующим образом:

$$PA_1 + A \rightleftharpoons PA_1$$

$$k = \frac{[PA_1]}{[PA_1 - 1][A]} \quad (i = 1, 2, 3, \dots n),$$

где  $A$  — лиганд;  $P$  — белок.

Следует отметить, однако, что названные закономерности в известной степени усложняются из-за метаболизма лекарственных веществ, дополнительного перераспределения и других причин. Попытаемся вкратце рассмотреть основные гипотезы о механизме действия лекарственных веществ.

1. Простая оккупационная теория была предложена Кларком. По его мнению, эффект, вызванный каким-либо лекарственным веществом, пропорционален величине поверхности рецепторов, занятых этим веществом. Максимальный эффект достигается тогда, когда все рецепторы заняты лекарственным веществом.

2. Сложная оккупационная теория разрабатывалась Ариенсом. Пытаясь восполнить неувязки теории Кларка, Ариенс выдвинул положение о том, что лекарственное вещество должно обладать двумя независимыми характеристиками, а именно, сродством к рецептору и внутренней или собственной активностью. Для некоторых фармакологических препаратов достаточно только сродства к рецептору, в то время как для дру-

гих необходимо, чтобы они обладали внутренней активностью. Внутренняя активность, по терминологии Ариенса, является мерой способности такого комплекса вызывать положительную биологическую реакцию.

3. Дальнейшая разработка названных положений имела место в работах Стефансона. Он утверждал, что в ряде случаев активность фармакологических препаратов непропорциональна числу занятых рецепторов. Лекарственные вещества, которые вызывают максимальную для данного органа биологическую реакцию при очень малом числе рецепторов рассматриваются как высокоэффективные.

4. Оригинальной представляется концепция Пейтона, основным тезисом которой является скорость образования комплекса лекарственное вещество — рецептор. Степень насыщения рецептора лекарственными веществами при этом не имеет существенного значения. На основании своих исследований Пейтон считает, что если лекарственное вещество долго не задерживается на рецепторе, то оно является стимулятором функций, а если фармакологический препарат медленно диссоциирует из комплекса с рецептором, то он — антагонист.

5. В последующих работах Инг высказал предположение, что комплекс лекарственное вещество — рецептор может находиться в активированном переходном состоянии, которое и определяет фармакологическое действие. Такие активированные комплексы, образующиеся в различных реакциях, характеризуются высоким уровнем энергии и, следовательно, недолговечны. Они либо быстро диссоциируют, либо превращаются в комплексы (устойчивые) с небольшим запасом энергии, которые ингибируют рецепторы.

6. Представляет большой интерес наблюдение об активации транспорта  $Ca^{2+}$  при взаимодействии агонистов с рецепторами (Hurwitz et al., 1972). Авторы считают, что одной из реакций при взаимодействии агонистов с рецепторами является активация транспортной системы кальция в зависимости от числа занятых рецепторов.

Применение математического аппарата с целью анализа результатов экспериментов позволило заключить, что взаимодействие ацетилхолина или норадреналина с адрено- или холинорецепторами приводит к активации транспорта  $Ca^{2+}$  в соответствии с числом занятых рецепторов. Полагают, что комплекс рецептор — медиатор или формирует поры для  $Ca^{2+}$ , или является переносчиком  $Ca^{2+}$  через биологическую мембрану.



Поскольку кальций принимает участие в мышечном сокращении, а также ответственен за структурную целостность биологических мембран, то эти данные весьма важны для анализа функции холино- и адренорецепторов.

Эти концепции, безусловно, в определенный период развития фармакологической науки были полезны и дали много ценной информации, касающейся органических взаимоотношений при воздействии с лекарственными веществами. Были выявлены закономерности связи химической структуры с биологическим действием в ряду холиномиметиков, холинолитиков и других препаратов.

Выделение рецептора в чистом виде, определение его химической структуры и функциональных групп является первейшей задачей в исследовании комплементарных взаимоотношений с фармакологическими препаратами. "Разборка" и последующая "сборка" рецептора с восстановлением его функций — один из важных моментов в цепи доказательств фармакологической рецепции. В этих условиях удастся выяснить роль того или иного компонента (если рецептор не мономолекулярный) во взаимодействии с фармакологическим партнером и создать модель первичной фармакологической реакции, которая может быть подвергнута строгому количественному контролю с привлечением математического аппарата.

Одним из необходимых условий взаимодействия лекарственного вещества с рецептором является оптимальное расстояние между молекулами, когда могут действовать межмолекулярные силы. Эти силы действуют на относительно коротком расстоянии и их действие исчезает в случае превышения расстояния 12 Å, т. е. можно считать, что межмолекулярные силы действуют на расстоянии, равном диаметру 1—2 молекул. Для исследования транспорта веществ в радиусе их столкновения определяют скорость лимитированных реакций. Снижение этой величины указывает на стерические и энергетические затруднения в комплексообразовании. Математическая теория диффузионно-лимитированных реакций была разработана Смолуховским, который изучал кинетику коагуляции коллоидов электролитами. Автор вычислял скорость диффузии молекул в полости сферы с помощью следующей формулы:

$$n = \frac{4\pi r_0 D_k N C}{1,000}$$

Скорость  $n = k_1 C$ , где константа скорости столкновения

$$k_1 = \frac{4\pi r_0 D_k N}{1,000}$$

$r_0$  — радиус молекулы мишени;

$D_k$  — относительная константа диффузии реагирующих веществ;

$N$  — число Авогадро  $6,02 \cdot 10^{23}$  молекул · моль<sup>-1</sup>.

В случае, если реакция идет между подвижными лекарственными препаратами и структурно-фиксированным рецептором, то можно принять  $D_k$  за константу свободной диффузии препарата. Эту константу удобно определять из уравнения Стокса—Эйнштейна:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta \cdot r_D}$$

где  $k$  — константа Больцмана;

$T$  — абсолютная температура;

$\eta$  — вязкость среды;

$r_D$  — радиус диффундирующей молекулы.

Если подставим третье уравнение во второе, то получим

$$k_1 = \frac{2RT}{3,000 \eta} \cdot \frac{r_0}{r_D}$$

где  $R$  — универсальная газовая постоянная.

В случае, если комплекс лекарственное вещество — рецептор занимает большой объем, то можно считать, что  $r_0 = R_D$ , так как имеет место пространственное соответствие фармакологического препарата комплементарному участку на молекуле рецептора. Для относительно больших молекул, как например, полипептидов, это не всегда так, поскольку только часть молекулы принимает участие в комплексообразовании. Для этого случая  $k_1 = 2,5 \cdot 10^9$  л · моль<sup>-1</sup> · с<sup>-1</sup> при температуре 37 °С.

Универсальная зависимость константы скорости от вязкости представляет определенный интерес.

Эту зависимость необходимо учитывать при анализе температурно-зависимых реакций ассоциации. Поскольку вязкость разбавленных растворов понижается на 20 % при снижении температуры на каждые 10 °С, величина константы скорости, соответственно, будет увеличиваться на 25—30 % при адекватном подъеме температуры. В химической кинетике изменение скорости от температуры обычно выражают уравнением Аррениуса:

$$k_1 = Ae^{-E_a/RT}$$

где  $E_a$  — энергия активации; активационная энергия вязкости равна 3—4 ккал · моль<sup>-1</sup>.



Эта энергия отражает эффект замкнутого пространства, поскольку каждая молекула растворенного вещества плотно окружена молекулами растворителя. Для освобождения молекулы растворенного вещества необходима кинетическая энергия, которая представляет собой тот минимум энергии активации, который необходим для освобождения и комплексообразования.

Расчет энергии активации и зависимости ее от вязкости — важный и необходимый элемент оценки диффузионно-лимитированных реакций. Вязкость растворов, как известно, значительно увеличивается при введении высокополимерных соединений, таких, как белков, нуклеиновых кислот, декстрина, поливинилпирролидона. Однако представляется маловероятным, чтобы они влияли на скорость диффузионно-лимитированных реакций.

Образование комплекса фармакологического препарата с рецептором зависит от комплементарности обоих партнеров, обусловленной межмолекулярными силами. Все вместе они создают большое силовое поле на поверхности рецепторов, которое притягивает диффундирующую молекулу лекарственного вещества. Сила рецепторного поля детерминирует разную скорость "бомбардировки" рецептора фармакологическим препаратом, и в случае, когда рецептор будет иметь сродство к лекарственному препарату, скорость взаимодействия его с препаратом будет возрастать. При наличии сил отталкивания скорость образования комплекса будет снижаться. Этот эффект может быть кооперативным и рассчитывается по уравнению Фика:

$$\frac{dn}{dt} = DA \left[ \frac{dc}{dz} + \frac{C}{kT} \frac{du}{dz} \right],$$

где  $u$  — свободная энергия лекарственного препарата;

$r$  — расстояние от рецептора.

Решение этого уравнения позволяет связать константу скорости  $k_1$ , выведенную из уравнения Смолуховского, с фактором  $f$ , который вычисляется по следующему уравнению:

$$f = \frac{1}{r \int_{d_0}^{\infty} \frac{C''}{r^2} dr},$$

где  $d_0$  — расстояние между центрами лекарственного вещества и рецептора в их комплексе в состоянии равновесия.

Числовое значение  $f$  зависит от двух факторов: величины  $U$ , измеряемой при разных расстояниях молекул препарата от молекул рецептора, и аб-

солютного значения  $U$ , измеренного при равном расстоянии всех молекул лекарственного вещества от рецепторной поверхности. При этом зависимость межмолекулярных сил от расстояния между молекулами может быть выражена уравнением

$$u = ar^{-p}.$$

Ионные силы имеют  $p = 3$  и вызывают процесс диэлектрической поляризации, образуя ионную оболочку. Для дипольных сил  $p = 3 \div 6$ , а для дисперсионных взаимодействий  $p = 6$  (точнее от 4 до 8). Для ван-дер-ваальсовых сил  $p = 9 \div 12$ , а для гидрофобных взаимодействий  $p = 2 \div 4$ .

Силы притяжения поля вносят небольшой вклад в скорость столкновения партнеров. Однако силы отталкивания могут иметь значительно больший эффект для торможения взаимодействия рецептора с фармакологическим препаратом. В частности, ионные силы отталкивания между соответствующими группами в молекулах лекарственного вещества и рецептора, величина которых при равновесном состоянии равна 5 ккал·моль<sup>-1</sup>, будут понижать скорость столкновения в 100 раз. Поскольку взаимодействие фармакологического препарата с рецептором включает большое число связей и комплементарных участков, можно считать, что для полной реализации процесса необходимо, чтобы препарат целиком располагался вдоль силового поля рецептора. Оптимальные условия полного взаимодействия можно исследовать следующим образом. Энштейн, проанализировав броуновское движение частиц, показал, что вращение сферических молекул в растворе может быть выражено уравнением

$$\Theta^2 = \frac{kT\tau}{4\pi\eta \cdot r^3}.$$

Это уравнение вращательной диффузии можно сравнить с уравнением диффузии перемещения:

$$x^2 = \frac{kT\tau}{3\pi\eta \cdot r}.$$

Комбинируя оба уравнения, получаем

$$\Theta = \sqrt{\frac{3}{4}} \cdot \frac{x}{r},$$

где  $\Theta$  — вращение в радиальном направлении;  $\frac{x}{r}$  — соответствующая константа, измеренная в Å. Если в молекуле известны все параметры, то



$$P = 0,86 \frac{x}{2\pi r}$$

Для многих лекарственных препаратов  $P$  будет изменяться, так как молекулы благодаря вращению заместителей вокруг валентных связей могут иметь различные конформации. Из этих конформаций лишь одна может иметь максимальное количество связей с рецепторной поверхностью, поэтому для оценки комплексообразования фармакологического препарата с рецептором очень важно знать конформационные эффекты молекул лекарств.

В соответствии с теорией антагонизма лекарственных препаратов, если рецептор занят, то он не может присоединить молекулу другого вещества. Это правило не без исключения. Однако если отдельные участки в молекуле лекарственного вещества или рецептора имеют сродство для распространенных низкомолекулярных компонентов биологического раствора (с неорганическими ионами или молекулами воды), то молекулы фармакологического препарата и рецептора не смогут взаимодействовать по этим занятым участкам. Если лекарственный препарат представляет собой катионы, а анионный участок представлен на рецепторе, то в случае оккупации анионного участка ионами щелочного металла, например  $\text{Na}^+$ , доступ к рецептору будет стерически затруднен, поскольку присутствие ионов  $\text{Na}^+$  вызовет электростатическое отталкивание лекарственного препарата — катиона. Это классическое положение теории электролитов, в частности теории формирования ионных пар. Небольшие одновалентные ионы радиусом приблизительно 2 Å при концентрации 0,15 М имеют степень ассоциации, равную 10 %. Вероятно, это положение может быть распространено и на молекулы лекарств с оговоркой, что относительно большие молекулы последних снизят степень ассоциации в ионные пары. Не представляется возможным, однако, интерпретировать это правило на рецептор.

Вероятность нахождения фармакологического препарата в пределах силового поля рецептора может быть рассчитана по закону Больцмана. Если допустить, что молекула препарата движется однозначно либо к рецептору, либо от него, то она будет передвигаться до тех пор, пока ее собственная кинетическая энергия будет сбалансирована с потенциальной энергией новой локализации. Фармакологический препарат имеет возможность выйти за пределы силового поля рецептора лишь в том случае, если его кинетическая энергия будет больше потенциальной энер-

гии поля. Частоту движения молекул можно рассчитать по кинетической энергии из уравнения Больцмана:

$$f = e^{u/RT}$$

Представив значение  $u = -10$  ккал·моль<sup>-1</sup>, получаем возможность выхода молекулы из силового поля, равную  $10^{-7}$  по отношению к вероятности ее возвращения в силовое поле.

Эти взаимоотношения определяют энергетику комплекса лекарство — рецептор и скорость его диссоциации. Абсолютная скорость диссоциации равна скорости свободной диффузии, умноженной на коэффициент вероятности. Относительная продолжительность существования молекул лекарств в силовом поле рецептора указывает на образование эффективных комплексов. Расчет времени реализации всех конформационных перестроек в комплексе лекарство — рецептор дает результат  $4-10^{-9}$  с. Время образования дополнительных связей составляет  $10^{-9}-10^{-11}$  с. Если свободную энергию при равновесном состоянии комплекса и правильной конформации примем за  $-10$  ккал·моль<sup>-1</sup>, а снижение ее при искаженной конформации за  $-2$  ккал/моль, тогда продолжительность жизни комплекса будет составлять  $10^{-8}$  с (при условии, что скорость ассоциации будет определять возможность максимальной диффузии). В действительности скорость ассоциации меньше, а продолжительность жизни комплекса дольше. Исключение составляют случаи, когда рецептор глубоко замаскирован в расщелинах рецепторной поверхности или когда фармакологический препарат является сильно асимметричной молекулой. В этом случае сродство между партнерами реакции нарушается.

Была сделана попытка сопоставить результаты теоретических расчетов с экспериментальными данными (Burgen, 1966). Удалось вычислить, что половина времени диффузии атропина от рецептора, равное размерам радиуса одной его молекулы, составляет  $3 \cdot 10^{-10}$  с. При этом константа скорости диссоциации равняется  $2,3 \cdot 10^9$  с<sup>-1</sup>. Реальная константа может быть получена умножением этой величины на константу вероятности Больцмана, т. е. будет равна  $1,02 \cdot 10^{-9}$ . Значение  $k_2$  будет равно  $2,3$  с<sup>-1</sup>. Это значение намного превышает экспериментальный результат. Причиной такого несоответствия может быть низкая скорость ассоциации соединений в комплексе или обусловленность снижения эффективности столкновения ввиду гидратации и ионной оккупации рецепторных участков, а также геометрическими



особенностями молекулы, ограничивающими диффузию. В первом случае свободная энергия комплексообразования увеличивается, так как она будет соотноситься к эффективной концентрации вещества в разбавленном растворе, а не к фактической концентрации. Энергия активации при этом будет эквивалентна увеличению свободной энергии активации  $-4,5 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ . Фактор Больцмана будет равен  $7,2 \cdot 10^{-3}$ , величина  $k_1 = 1,65 \cdot 10^{-3} \text{ с}$ , что очень близко к экспериментальным значениям. Сопоставление результатов наблюдений приводит к выводу, что диффузия лимитирует как ассоциацию, так и диссоциацию комплексов.

Геометрические затруднения (помехи), судя по результатам экспериментов, выражены слабо. Безусловно, стерические трудности препятствуют диффузии лекарств по направлению к рецептору и от рецептора. Коэффициент затрудненности рассчитывается следующим образом:

$$\frac{k_1}{2,5 \cdot 10^9}$$

Умножив полученные результаты на величину  $k_2$ , получим истинные значения  $k_2$  для данного комплекса.

Таким образом, скорость ассоциации фармакологических препаратов с рецепторами равна  $2,5 \cdot 10^9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . При этом общая энергия активации составляет 3—4 ккал·моль<sup>-1</sup>. Скорость ассоциации существенно не изменяется при увеличении притяжения между молекулами фармакологических препаратов и рецепторов и понижается при наличии сил отталкивания между ними. Скорость имеет тенденцию к снижению в присутствии связанной с рецептором воды или ионов за счет возрастания энергии активации, требуемых для комбинационных перестроек и затрудненности доступа препарата к рецептору. Освобождение препаратов из комплекса происходит в случае приобретения ими кинетической энергии, превосходящей по величине потенциальную энергию силового поля. Скорость диссоциации комплекса равна по величине скорости угасания свободной диффузии, умноженной на фактор Больцмана. Продолжительность жизни комплекса фармакологический препарат—рецептор достаточна для различного рода неблагоприятных столкновений комплекса с другими соединениями и конформационных перестроек.

Особый интерес представляют субстратные рецепторы для фармакологических препаратов. Разработка этих вопросов является также "ключом" для понимания метаболизма лекарственных средств.

**Реакции организма на повторное введение лекарственных средств.** Обычно фармакологический эффект возрастает пропорционально увеличению дозы. Концентрация лекарственного средства на поверхности и внутри клетки может зависеть от факторов, включающих скорость всасывания, распределения, превращения и выведения, поэтому зависимость между дозой и фармакологическим эффектом может быть линейной (фторотан), гиперболической (морфин), параболической (сульфаниламидные препараты), сигмоидальной или S-образной (норадреналин).

Повторное введение лекарственных средств может вызывать снижение или повышение реакции организма на них. Пониженную реакцию организма на лекарственные средства (*гипореактивность*) называют привыканием, которое проявляется толерантностью или тахифилаксией. Повышенная реакция организма (*гиперреактивность*) проявляется аллергией, сенсебилизацией и идиосинкразией. При повторном введении лекарственных средств могут развиваться особые состояния — лекарственная зависимость, которую также относят к пониженным реакциям, и кумуляция.

**Привыкание** (толерантность, лат. *tolerantis* — терпение) — это снижение чувствительности к препарату после его повторного введения, что требует увеличения дозы для того, чтобы вызвать эффект той же интенсивности, что имел место после введения меньшей дозы. *Привыкание* — это частичная или полная потеря терапевтического (лечебного) эффекта при длительном применении лекарственного средства без явлений лекарственной зависимости, то есть развития пристрастия. Например, при введении слабительных средств растительного происхождения, содержащих антрагликозиды (корень ревеня, кора крушины, листья сены), через несколько недель слабительный эффект уменьшается. *Привыкание* — это общебиологическое свойство, которое может наблюдаться и у микроорганизмов после применения малых доз химиотерапевтических препаратов. Устранить привыкание можно как увеличением (в доступных пределах) дозы, так и заменой препарата или прекращением на некоторое время его применения.

Быстрое снижение эффективности лекарственного средства после повторного введения, которое развивается в течение времени от нескольких минут до одних суток, называется *тахифилаксией* (с греч. *tachys* — быстрый и *phylaxis* — защита). Примером тахифилаксии может быть снижение



гипертензивного действия эфедрина. После первого введения препарата повышается артериальное давление; после повторных 2—3 инъекций с интервалом 20—30 мин сосудосуживающий эффект значительно снижается. Чаше привыкание к лекарственному средству развивается медленно, в течение нескольких недель постоянного приема. Свойством вызывать привыкание обладают снотворные средства (особенно производные барбитуровой кислоты), транквилизаторы, наркотические анальгетики, слабительные средства и др. К препаратам, близким по химическому строению, также возможно привыкание (промедол, морфин).

Механизмы толерантности разные. Широко известен факт арсенофагии — способности “тренированных” животных принимать внутрь большие количества арсена оксид без губительных последствий. Привыкание в этом случае обусловлено развитием воспалительных процессов в слизистой оболочке пищеварительного канала и уменьшением вследствие этого всасывания яда. Если ввести такому животному арсена оксид парентерально, смертельной оказывается даже минимальная доза.

Наиболее частой причиной привыкания есть индукция лекарственным препаратом микросомальных ферментов печени и ускорение его собственного метаболизма. Этот механизм преобладает в развитии привыкания к барбитуратам. Толерантность к фосфорорганическим соединениям обусловлена снижением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину. Причиной привыкания может быть также феномен аутоугнетения, аналогичный известному в биохимии явлению торможения фермента субстратом. Сущность феномена состоит в том, что в случае излишка в организме препарата с рецептором связывается не одна, а несколько молекул. Рецептор “перегружается” и фармакологический эффект оказывается значительно меньше. Толерантность не следует отождествлять с лекарственной зависимостью.

**Зависимость от лекарственных и других веществ (пристрастие).** В соответствии с выводами Комитета экспертов ВОЗ лекарственная зависимость — это психическое состояние, иногда даже физическое, которое является результатом взаимодействия между живым организмом и лекарственным веществом с определенными поведенческими и другими реакциями, когда желание принимать препарат постоянное или возникает периодически, чтобы избежать дискомфорта, который возникает без его принятия.

**Пристрастие** — это сильное, иногда непреодолимое требование систематического приема некоторых лекарственных средств и других препаратов, которые вызывают эйфорию (греч. *eu* — приятно и *rho* — переносить), для повышения настроения, улучшения самочувствия, а также устранения неприятных ощущений, возникающих после отмены этих средств.

Средства, вызывающие зависимость, можно разделить на такие группы: алкоголь-барбитуратовую (спирт этиловый, фенobarбитал); кабина (марихуана, гашиш); кокаина; эфирных растворителей (толуол, ацетон, тетрахлорметан); средств, вызывающих галлюцинации (ЛСД, мескалин, псилоцибин); средств, полученных из опия (морфин, кодеин, героин) и их синтетических заменителей (промедол, фентанил).

Возможна зависимость от нескольких веществ одновременно.

Различают психическую и физическую зависимость от лекарственных веществ. В соответствии с определением ВОЗ *психическая зависимость* — это “состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического возвышения — состояние эйфории, которое требует периодического или постоянного введения лекарственного средства, для получения чувства удовлетворения, чтобы избежать дискомфорта”; *физическая зависимость* — “адаптивное состояние, которому свойственны интенсивные физические расстройства после прекращения приема определенного лекарственного средства. Эти расстройства, т. е. синдром абстиненции (лат. *abstinentia* — воздержание; син. синдром отнятия, лишения) — комплекс специфических признаков психических и физических нарушений, характерных для определенного наркотического анальгетика.

Механизм этого явления связан с тем, что вследствие систематического введения вещество включается в биохимические процессы, происходящие в организме.

В результате метаболизм и функционирование тканей изменяются. К такому состоянию организм постепенно адаптируется, создается новый, отличающийся от обычного, метаболический гомеостаз. В случае прекращения поступления препарата равновесие биохимических процессов нарушается. Возникает тяжелое состояние (*абстиненция*) — разнообразные, часто тяжелые соматические нарушения (возможна смерть), — которое ликвидируется только с возобновлением введения вещества.



Наиболее чувствительны к изменившимся условиям клетки головного мозга, именно поэтому лекарственную зависимость вызывают препараты, влияющие на центральную нервную систему. Систематическое применение наркотических анальгетиков с развитием зависимости называется *наркоманией*. Изменение функций головного мозга приводит к последовательному развитию состояний эйфорического сна и абстиненции. С усилением зависимости сокращается эйфорическая фаза, почти исчезает фаза сна, фаза абстиненции изменяется и углубляется. Наиболее тяжелая картина лекарственной зависимости развивается тогда, когда сочетаются физическая, психическая зависимость и толерантность.

**Кумуляция** (лат. *simulatio* — увеличение, накопление) может быть вызвана накоплением в организме активного вещества (материальная кумуляция) или суммацией ее эффектов (функциональная кумуляция). Иногда явление кумуляции используют для достижения надлежащего терапевтического эффекта лекарственного вещества (антибиотики, сердечные гликозиды).

Материальная кумуляция возникает после повторного введения лекарственных средств, которые медленно выводятся из организма (фенобарбитал). Частое введение таких препаратов приводит к их накоплению и созданию высокой концентрации в крови и тканях, что сопровождается усилением эффекта, вплоть до развития интоксикации. Особенно легко интоксикация лекарственными веществами возникает при нарушении функции печени и почек. Медленно выводятся из организма вследствие прочной связи с белками плазмы крови некоторые сердечные гликозиды (дигитоксин), препараты йода, брома, мышьяка.

**Функциональная кумуляция** свойственна, главным образом, для сильнодействующих психотропных веществ. Эти вещества выводятся из организма довольно быстро, но вызванные ими функциональные изменения не исчезают к повторному приему. На этом фоне последующая доза усиливает эффект. Пример последствий функциональной кумуляции — нарушение психики и прогрессирующая деградация личности у больных алкоголизмом (белая горячка, корсаковский психоз). Спирт этиловый — это вещество, которое быстро окисляется и в тканях не задерживается, суммируется его нейротропное действие.

Прием сердечных гликозидов сопровождается смешанной кумуляцией.

В случае применения веществ, способных к кумуляции, сначала назначают ударную дозу для создания определенной терапевтической концентрации в крови (тканях), потом переходят на поддерживающую дозу, однако в настоящее время препараты сердечных гликозидов, получаемые из растений для предупреждения побочных эффектов, назначают в поддерживающих дозах.

**Сенсибилизация** (лат. *sensibilisatio* — чувствительный) — одна из причин качественного изменения эффекта (повышения чувствительности) при повторном введении лекарственных средств.

Практически все лекарственные средства при определенных условиях, зависящих от индивидуальных особенностей организма, способны образовывать прочные связи с белками. Конъюгация с лекарственным средством изменяет конформацию белковых молекул. Эти соединения выступают в качестве гаптена, который обладает свойством антигена, способного сенсибилизировать организм. Вследствие этого, после одного из повторных введений соответствующего лекарственного вещества вместо лечебного эффекта развивается аллергическая реакция. Она наблюдается у 15—30 % лиц и разнообразна по своему характеру и тяжести: от легких проявлений на коже до смертельного анафилактического шока. Наиболее часто сенсибилизацию вызывают антибиотики, сульфаниламидные препараты, антидепрессанты, нейролептики фенотиазинового ряда, витамины B<sub>1</sub> и B<sub>12</sub>, местные анестетики.

Повышенными реакциями организма на введение лекарственных средств являются аллергические реакции, которые можно разделить на 4 типа:

Тип 1. Немедленный тип аллергических реакций развивается в течение нескольких часов после введения разрешающей дозы лекарственного средства. Ведущую роль играют IgE — антитела, связывающиеся с антигеном на поверхности тучных клеток, приводя их к дегрануляции, выделению гистамина. Проявляются крапивницей, отеками, анафилактическим шоком и др. (вызывают пенициллины).

Тип 2. Цитолитический тип реакций, когда IgG и IgM — антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с антигеном на поверхности форменных элементов крови, вызывая их лизис (метилдофа вызывает гемолитическую анемию, анальгин — агранулоцитоз).

Тип 3. Иммунокомплексный тип реакций, когда IgE — антитела образуют комплексы с антигеном и комплементом, которые взаимодейству-



ют с эндотелием (повреждая его). При этом развивается сывороточная болезнь, проявляющаяся лихорадкой, крапивницей, зудом и др. (вызывают сульфаниламиды).

Тип 4. Замедленный тип аллергических реакций, в которые вовлечены клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсibilизированные Т-лимфоциты и макрофаги. Проявляется в виде контактного дерматита, например при нанесении на кожу раздражающих лекарственных средств.

К повышенным реакциям относится идиосинкразия (греч. *idios* — своеобразный; *synkrosis* — слияние, смешивание), т. е. повышенная генетически обусловленная реакция организма при введении медикаментов в малых дозах, связанная с недостаточной активностью некоторых ферментов. Так, с наследственной недостаточностью холинэстеразы сывотки крови связано удлинение действия дитилина до 2—3 ч.

**Комбинированное действие лекарственных средств** может проявляться в виде явления синергизма или антагонизма.

Синергизм (греч. *syn* — вместе; *erg* — работа) — однонаправленное действие двух или более лекарственных средств. Разновидностями синергизма могут быть суммирование (аддитивный эффект), когда при одновременном применении препаратов их эффект равен сумме эффектов компонентов комбинации (например, введение ненаркотических анальгетиков), или потенцирование, когда эффект комбинации превышает сумму эффектов отдельных препаратов (например, аминазин потенцирует действие препаратов для наркоза, что позволяет снизить их дозы). Кроме того, различают синергизм прямой, когда препараты действуют на один и тот же субстрат (гипогликемическое действие инсулина усиливают синтетические гипогликемические средства, производные сульфаниламочевины). Непрямой или косвенный синергизм проявляется, когда препараты имеют разную точку приложения (бронхолитики из группы  $\beta$ -2-адреномиметиков и М-холиноблокаторов). Полный синергизм определяет суммацию всех эффектов в комбинации (ингаляционные и неингаляционные средства для наркоза), неполный синергизм представляет суммацию одного эффекта (например, в случае применения аминазина и снотворных средств усиливается только снотворный эффект).

Антагонизм (греч. *anti* — против; *agon* — борьба) — уменьшение или полное устранение эффекта одного лекарственного средства другим при их совместном применении.

Различают антагонизм физический (адсорбционная активность сорбентов по отношению к токсинам), химический (взаимодействие кислот и щелочей), функциональный (взаимодействие холиномиметиков и холиноблокаторов).

Функциональный антагонизм можно разделить также на:

1) прямой (пилокарпина гидрохлорид — М-холиномиметик, атропина сульфат — М-холиноблокатор), когда лекарственные препараты влияют на одни и те же структуры и оказывают разнонаправленное действие;

2) не прямой или косвенный (пилокарпина гидрохлорид — М-холиномиметик и адреналина гидрохлорид — адреномиметик), когда препараты влияют на различные структуры и оказывают разнонаправленное действие;

3) двухсторонний (неодикумарин — коагулянт и викасол — антикоагулянт), когда лекарственные препараты в зависимости от дозы уменьшают действие друг на друга;

4) односторонний антагонизм (пилокарпина гидрохлорид — М-холиномиметик и атропина сульфат — М-холиноблокатор), когда атропин устраняет все эффекты пилокарпина, а пилокарпин не все действия атропина.

В спортивной медицине в восстановительном и подготовительном периодах возможно введение нескольких лекарственных средств. Спортивный врач при этом обязан знать возможные аспекты фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия.

Результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации препарата, необходимой для специфического действия на рецепторы в чувствительных органах и тканях. Так, необходимость приема противогистаминных препаратов совместно с антивирусным препаратом рибавирином может привести к повышению в крови концентрации противогистаминных средств (кроме астемизола и терфенадина).

При совместном применении лекарственных препаратов может наблюдаться их взаимное влияние на всасывание в пищеварительном канале. Установлено, что всасывание гидрофильных лекарственных средств происходит быстрее, если запивать не 1/4—1/2 стакана, а одним-двумя стаканами воды.

Важное практическое значение имеет изменение процессов всасывания одних лекарственных препаратов под влиянием других. Так, антациды и сорбент ухудшают абсорбцию многих препаратов.



Важное значение имеет рН среды, что влияет на степень ионизации лекарственных средств. Известно, что в желудке при кислой среде лучше всасываются слабые кислоты, а в щелочной среде кишечника — слабые основания.

Препараты со свойствами антацидов, которые спортсмены могут принять при появившейся изжоге (натрия гидрокарбонат, магния оксид, альмагель, маалокс, ренин) могут уменьшить скорость прохождения ионизированных лекарственных средств через биологические мембраны. Если при этом спортсменом для уменьшения головной боли будет принята ацетилсалициловая кислота и одновременно при начинающейся ангине — сульфаниламиды, болях в суставах — диклофенак натрия, диарее — фуразолидон или нифуроксазид, сердечной недостаточности — дигоксин, их всасывание может значительно замедляться.

Антацидные лекарственные средства могут уменьшить всасывание полусинтетических антибиотиков группы пенициллина, препаратов группы тетрациклина. Прием пероральных контрацептивов женщинами детородного возраста уменьшает всасывание препаратов витамина B<sub>12</sub>, повышает концентрацию нитрозепама. Препараты солей тяжелых металлов, это прежде всего относится к препаратам железа, снижают всасывание тетрациклина, доксициклина, метациклина; препараты цинка уменьшают абсорбцию только тетрациклина. Нельзя запивать лекарственные препараты антибиотиков жидкостями, содержащими железо, такими, как "Байкал", в связи с возможностью комплексообразования и уменьшением абсорбции.

Некоторые лекарственные средства могут повреждать слизистую оболочку кишечника и тем самым замедлять всасывание. Ионы щелочно-земельных металлов — кальция лактат, глюконат, глицерофосфат, магния сульфат, оротат — могут замедлить всасывание, образуя комплексы с кислотой ацетилсалициловой, сульфаниламидами.

Иные лекарственные средства могут обеспечить более быстрое поступление других медикаментов в кровь. Повышение в крови концентрации последних может повысить риск проявлений токсических эффектов. Прием нифедипина с хинидином значительно повышает концентрацию его в крови, возрастает риск проаритмического эффекта хинидина.

Замедление моторики желудка и кишечника спазмолитиками, М-холиноблокаторами способствует более полному всасыванию тетрациклина и дигитоксина.

Вытеснение препарата из мест связывания с белками плазмы может повысить концентрацию его свободной фракции и фармакологическую активность. При этом несвязанный препарат быстро выходит из плазмы, поступает в органы и ткани, подвергается биотрансформации и последующему выведению. Концентрация свободной фракции вытесненного препарата быстро возвращается к исходному значению. Клинически важным этот эффект может быть в том случае, если лекарственное средство обладает связью с белком на 80–90 % и его клиренс зависит от связи с белком. Антикоагулянты при введении с сульфаниламидами (обе группы лекарственных средств вступают во взаимодействие с белками плазмы), связываясь с белками, усиливают их действие. Иногда взаимодействие с белками включает каскад биохимических и физиологических реакций. Гепарин активизирует липопротеинлипазу, которая в свою очередь увеличивает образование из триглицеридов свободных жирных кислот, которые могут вытеснить из связи с белком пропранолол, лидокаин, верапамил, дигитоксин, фенитоин.

Считают, чтобы повысить эффекты взаимодействия лекарственных средств, необходима реализация нескольких механизмов.

Натрия вальпроат повышает активность и токсичность дифенина, так как вытесняет его из мест связывания с альбумином плазмы и ингибирует метаболизм.

На концентрацию лекарственных средств, следовательно, на возможность их неэффективности, или наоборот, на повышение токсичности может повлиять гипо- или гипергидратация. При полиурии, вызванной препаратами лития, диуретические средства могут оказать парадоксальный эффект. Прием калийсберегающего диуретика спиронолактона с аспаркамом, панангином, ритмокором и другими препаратами повышает риск развития гиперкалиемии и опасность нарушений сердечного ритма.

Фармакокинетическое взаимодействие между препаратами может происходить на уровне метаболизма.

Индукция ферментов печени препаратами ускоряет метаболизм, снижает терапевтический эффект. Пероральные контрацептивные стероиды биотрансформируются в присутствии индуктора ферментов, в частности дифенина, что может привести к незапланированной беременности. Постоянное потребление алкоголя может снизить толерантность к лекарственным средствам благодаря индукции ферментов. Ингибиторы микросо-



мальных ферментов усиливают действие ряда препаратов и способствуют возникновению побочных эффектов. Эритромицин подавляет активность цитохрома Р-450, тормозя метаболизм теофилина, варфарина, карбамазепина, метилпреднизолона.

Не рекомендуется одновременное парентеральное введение тиамин и пиридоксина и не только в одном шприце, поскольку пиридоксин тормозит превращение тиамин хлорид в фосфорилированную биологически активную форму, параллельно усиливается алергизирующее действие тиамин.

Величина почечного клиренса лекарственных средств может изменяться в процессе их взаимодействия в почках. При щелочной реакции мочи увеличивается клиренс кислоты ацетилсалициловой, сульфаниламидов. Фторхинолон пefлоксацин может снизить общий клиренс  $H_2$ -антигистаминных препаратов.

Имеются сведения о том, что лекарственные средства с различным механизмом действия могут обладать одинаковым характером фармакодинамического и разным фармакокинетическим взаимодействием.

Вместе с тем часто встречается комбинированное применение лекарственных средств с различным механизмом действия. Положительный эффект (суммация) достигается при рациональном применении антигипертензивных препаратов ( $\alpha$ -2-адреностимулятор клофелин, угнетающий активность нейронов сосудодвигательного центра и эфферентную импульсацию по симпатической нервной системе к сердцу и сосудам, можно комбинировать с гидролизин, проявляющим миотропное спазмолитическое действие, а также с диуретическим средством с гидрохлортиазидом).

Преимущества сочетанного применения антигипертензивных препаратов:

1. Существенное снижение риска возникновения побочных реакций, имеющих дозозависимый характер; в настоящее время обоснована низкодозовая антигипертензивная терапия.

2. Суммация и синергизм антигипертензивного эффекта, что позволяет применять препараты в меньших эффективных дозах.

3. Возможность оказывать корригирующее влияние на различные патогенетические звенья формирования и прогрессирования артериальной гипертензии, потенцирование защиты органов-мишеней для устранения их структурных и функциональных нарушений, имеющих место при артериальной гипертензии.

Приведем пример наиболее рациональных комбинаций:

- 1) тиазидный диуретик — ингибитор АПФ;
- 2) тиазидный диуретик +  $\beta$ -адреноблокатор;
- 3) тиазидный диуретик + антагонист рецепторов ангиотензина II;
- 4) тиазидный диуретик + антагонист кальция;
- 5) антагонист кальция дигидропиридинового ряда +  $\beta$ -адреноблокатор;
- 6) антагонист кальция + ингибитор АПФ;
- 7) антагонист кальция + антагонист рецепторов ангиотензина II (2);
- 8)  $\beta$ -адреноблокатор +  $\alpha$ -адреноблокатор и др.

В случае неэффективности двух-трех препаратов назначение проводят по правилу ABCD (А — ингибитор АПФ; В —  $\beta$ -адреноблокатор; С — антагонист кальция; D — диуретик).

Для транквилизаторов, в том числе дневных (гидазепам и др.), характерно увеличение депримирующего влияния на ЦНС при приеме алкоголя, снотворных, нейролептиков, наркотических анальгетиков.

Эффективность иммуномодуляторов (гроприназин и др.) снижают иммунодепрессанты.

Таким образом, совместное применение лекарственных средств в спортивной медицине следует учитывать с точки зрения возможного фармацевтического и фармакологического взаимодействия.

## ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИХ ОЦЕНКА

Многие фармакогенетические закономерности находят свое объяснение с позиций фармакокинетики — важной области фармакологических исследований, которая описывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации (экскреции) введенного в организм лекарственного препарата. Ниже изложены основные фармакокинетические принципы, которые используются для разработки лекарств и рационализации их применения.

Больные, страдающие хроническими заболеваниями, например диабетом и эпилепсией, должны принимать лекарства каждый день на протяжении всей жизни. Однако некоторые нуждаются лишь в одной дозе препарата для снятия головной боли.

Способ, которым пользуется человек для приема лекарственного средства, называется *режимом*



дозирования. Как длительность лекарственной терапии, так и режим дозирования зависят от целей терапии (лечение, облегчение течения заболевания, профилактика заболевания, а в практике спортивной подготовки — повышение общей и специальной спортивной работоспособности, ускорение процессов восстановления организма после тяжелых физических и психоэмоциональных нагрузок). Поскольку практически все препараты обладают побочными эффектами, рационализация фармакотерапии достигается при выборе оптимального соотношения лечебного и побочных действий препарата.

Однако прежде всего необходимо правильно выбрать лекарственное средство. Решение принимают на основе точного диагноза заболевания, знания клинического состояния больного и глубокого понимания как патогенетических механизмов, так и механизмов действия препарата. Далее следует определить дозу, режим дозирования и длительность приема. При этом необходимо учитывать терапевтическую широту, или различия между эффективной и токсической дозой. Частота приема определяется временем, в течение которого происходит существенное снижение эффекта после однократного приема препарата. Длительность лечения определяется временем достижения терапевтического действия без выраженных побочных эффектов, в некоторых случаях возникают и фармакоэкономические проблемы. Для каждого больного эти вопросы должны рассматриваться в комплексе.

В недалеком прошлом основой их решения был метод проб и ошибок, при котором дозу, схему дозирования и способ введения выбирали эмпирически, исходя из изменения состояния больного. Однако в ряде случаев выбранные режимы приводили к токсическим проявлениям или были неэффективны. Неясно было, например, почему тетрациклин должен назначаться каждые 6—8 ч, а дигоксин — один раз в сутки; почему морфин более эффективен при внутримышечном введении, чем при пероральном, и др.

Чтобы преодолеть ограничения эмпирического подхода и ответить на возникшие вопросы, необходимо разобраться в событиях, которые следуют после приема препарата. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что эффективность и токсичность — это функция концентрации лекарственного вещества в биожидкости в месте его действия. Из этого следует, что цель фармакотерапии может быть достигнута поддержанием адекватной концентрации лекарственного средства в

месте действия в течение всего периода лечения. Однако крайне редко бывает, что лекарственное средство сразу оказывается в области мишени. Например, для приема внутрь назначаются препараты, действующие на головной мозг, сердце, нервно-мышечный синапс и др., что требует их транспорта к месту действия. При этом лекарственное вещество распределяется во всех других тканях, включая те органы, особенно печень и почки, которые выводят его из организма.

На рисунке 1.4 представлены явления, имеющие место после приема препарата внутрь. Вначале скорость его поступления в организм превышает скорость элиминации, при этом концентрации в крови и других тканях возрастают, часто превышая уровень, необходимый для проявления терапевтического действия, и иногда вызывая токсические эффекты. Затем скорость элиминации лекарственного вещества становится выше скорости всасывания, поэтому концентрации препарата как в крови, так и в тканях снижаются, уменьшаются проявления его действия. Таким образом, для рационализации применения препарата необходимо иметь представление о кинетике процессов всасывания, распределения и элиминации, т. е. фармакокинетики. Применение фармакокинетических подходов к управлению фармакотерапевтическим процессом является предметом клинической фармакокинетики.

Состояние больного после приема препарата можно разделить на две фазы: фармакокинетическую, в которой доза, лекарственная форма, частота приема и способ введения связываются с зависимостью концентрация лекарственного вещества — время, и фармакодинамическая фаза, где концентрация лекарственного препарата в месте действия связывается с амплитудой вызванного эффекта (рис. 1.5).

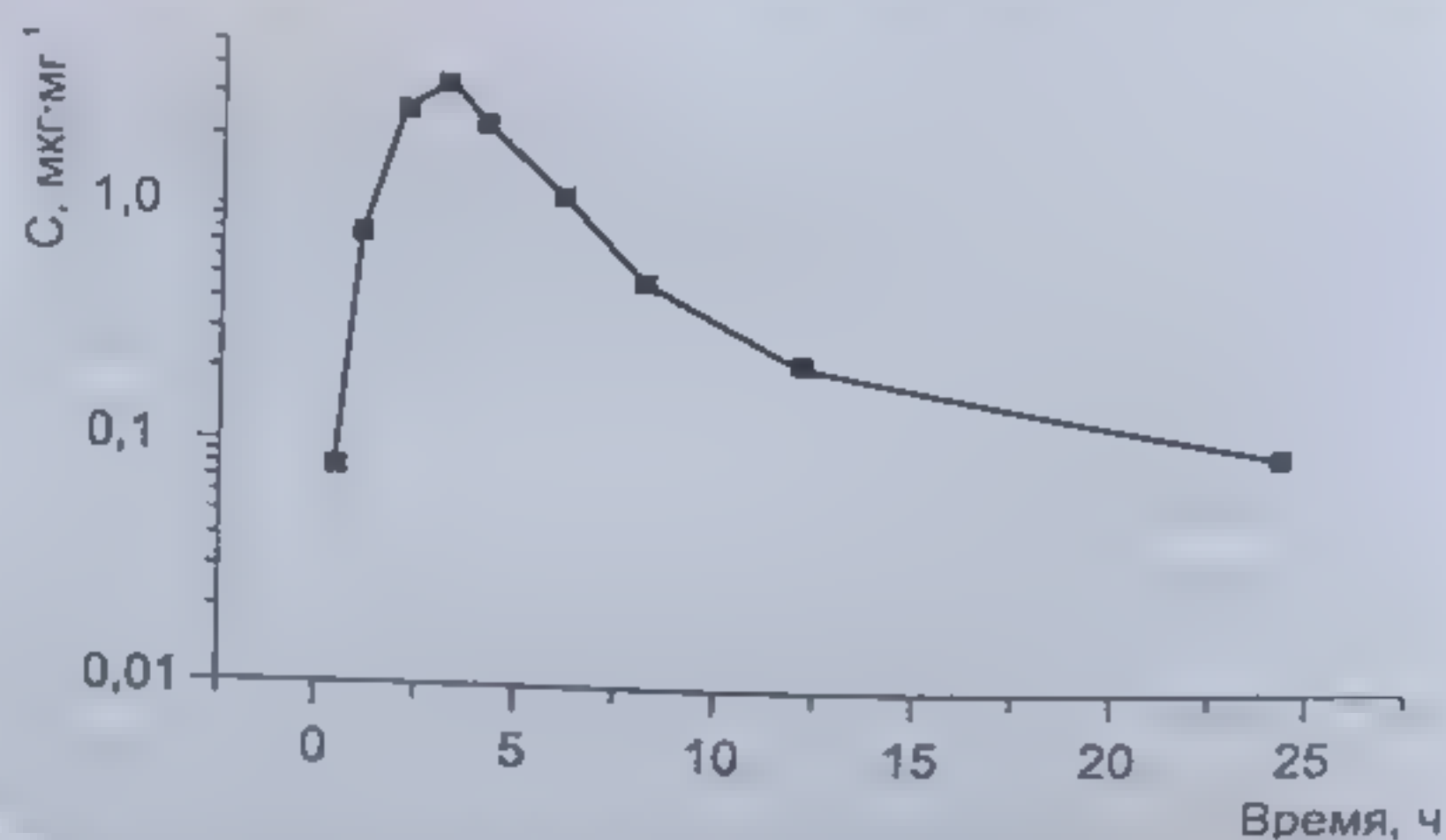
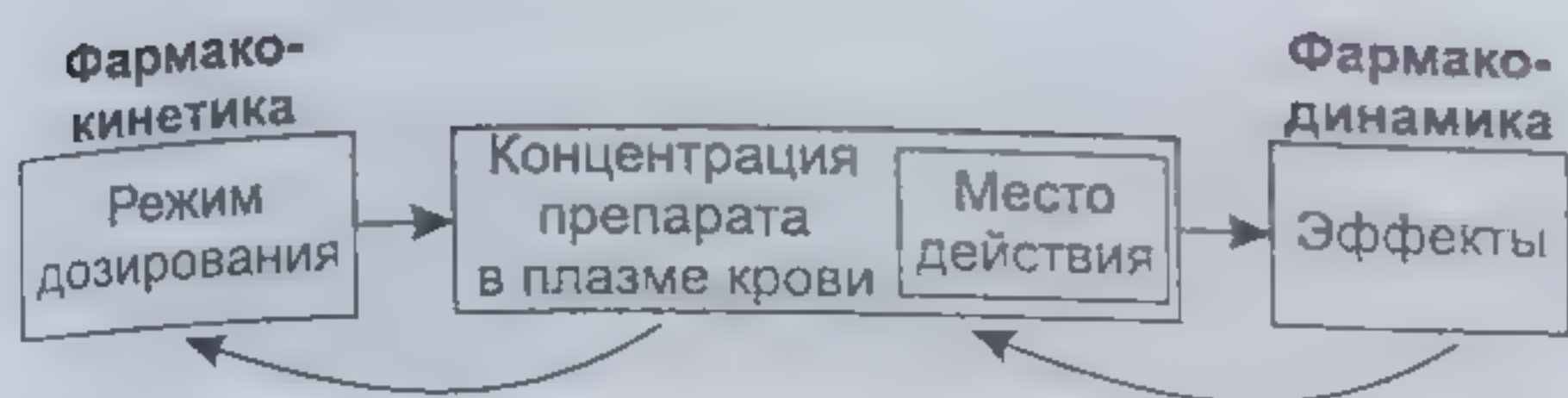


РИСУНОК 1.4 — Кинетика индометацина в плазме крови добровольца после приема 50 мг препарата





**РИСУНОК 1.5** — Зависимость между фармакокинетической и фармакодинамической фазами действия препарата

Выделение этих двух фаз способствует разработке режима дозирования. Во-первых, можно провести разграничение между фармакокинетическими и фармакодинамическими причинами необычной реакции на препарат. Во-вторых, основные фармакокинетические параметры используются для всех лекарственных веществ; информация, полученная о фармакокинетике одного препарата, может быть прогностичной для фармакокинетики другого, имеющего сходный путь биотрансформации. В-третьих, понимание фармакокинетики лекарственного средства позволяет выбрать способ его применения, отработать индивидуальный режим дозирования с предсказуемыми последствиями.

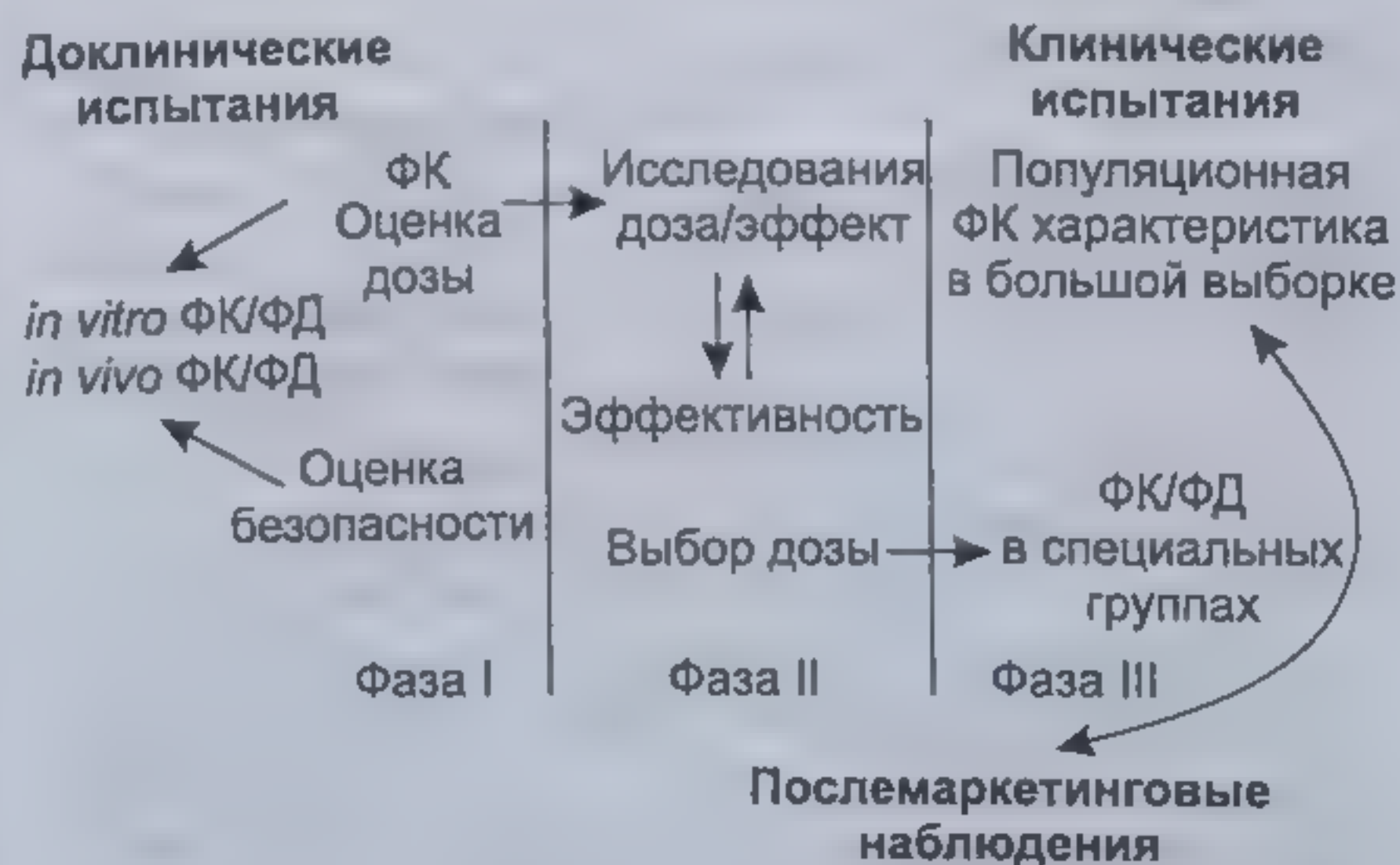
Таким образом, основной принцип клинической фармакокинетики заключается в том, что величины как желаемого, так и токсического эффекта являются функциями концентрации лекарственного вещества в месте(ах) его действия. В соответствии с этим терапевтическая недостаточность возникает, когда концентрация препарата либо слишком низкая, что не позволяет проявиться эффекту, либо слишком высокая, что вызывает токсические осложнения. Между этими границами концентраций лежит область, обуславливающая успех терапии. Эта область может рассматриваться как "терапевтическое окно". Очень редко можно непосредственно измерить концентрацию препарата в месте его действия, обычно содержание введенного вещества и/или его метаболитов измеряется в доступных биосубстратах — в плазме, сыворотке крови. Оптимальным для дозирования может считаться режим, обеспечивающий концентрацию лекарственного вещества в плазме крови в пределах "терапевтического окна". Поэтому чаще всего лекарства назначаются в дискретные интервалы времени для поддержания баланса с процессом выведения.

Развитие фармакокинетических исследований во второй половине XX в. имело большое значение для фармацевтической промышленности. Например, если обнаружено, что активное лекарственное средство недостаточно всасывается, хотя предназначено для перорального применения, то можно выбрать соединение с меньшей

активностью, но лучше проникающее в организм. Подобное решение можно принять на этапе доклинических исследований, поскольку основные процессы фармакокинетики для млекопитающих сходны и могут быть экстраполированы от животных на человека. Такое же заключение можно сделать в отношении фармакокинетических экспериментов на животных, направленных на отбор рекомендуемых человеку доз препарата.

Фармакокинетические исследования в процессе первой фазы клинических испытаний, обычно проводимых на здоровых добровольцах, дают возможность оценить различные лекарственные формы и режимы их дозирования. Фармакокинетический контроль на второй фазе клинических исследований обеспечивает на малой выборке больных объективную оценку эффективности и безопасности, позволяет дать рекомендации по рациональному применению препарата на третьей фазе клинических испытаний. В необходимых случаях фармакокинетические исследования продолжают после разрешения медицинского применения в целях улучшения фармакотерапевтического профиля. Последовательность мероприятий по разработке лекарственного средства и его оценке представлена на схеме (рис. 1.6).

Фармакокинетические исследования необходимы и для решения фундаментальной проблемы фармакотерапии — индивидуальной чувствительности. К причинам различий в эффектах лекарств относят возраст, пол, массу тела пациента, тип и степень тяжести заболевания, дополнительно принимаемые больным препараты, вредные привычки и другие средовые факторы, влияющие на фармакокинетические механизмы, контролируемые в свою очередь индивидуальным набором генов.



**РИСУНОК 1.6** — Схема мероприятий при оценке нового лекарственного средства:

ФК — фармакокинетика; ФД — фармакодинамика



В результате у одних больных стандартный режим дозирования окажется оптимальным, у других — неэффективным, у третьих — токсическим (рис. 1.7).

Назначение одновременно нескольких лекарств больному может также привести к проблемам, поскольку их взаимодействие в организме способно вызвать изменения в фармакокинетике отдельных препаратов.

Таким образом, необходимость использования фармакокинетического подхода в разработке и применении лекарственных средств не вызывает сомнений.

Для описания фармакокинетического профиля лекарственного вещества используется ряд параметров, необходимых для выбора режима дозирования. Наиболее важные фармакокинетические параметры представлены на рисунке 1.8.

### Некоторые фармакокинетические и фармакодинамические параметры, используемые для выбора дозирования лекарственных препаратов

#### А. Параметры, связанные с фармакокинетикой и фармакодинамикой:

1. Пиковые (максимальные) уровни в крови ( $C_{\max}$ )\*.
2. Время достижения  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ).
3. Длительность наблюдения за концентрациями лекарственного вещества в крови\*.
4. Продолжительность фармакологического эффекта (ов).
5. Период полувыведения лекарственного вещества ( $T_{1/2}$ ).
6. Биологическая доступность (F).

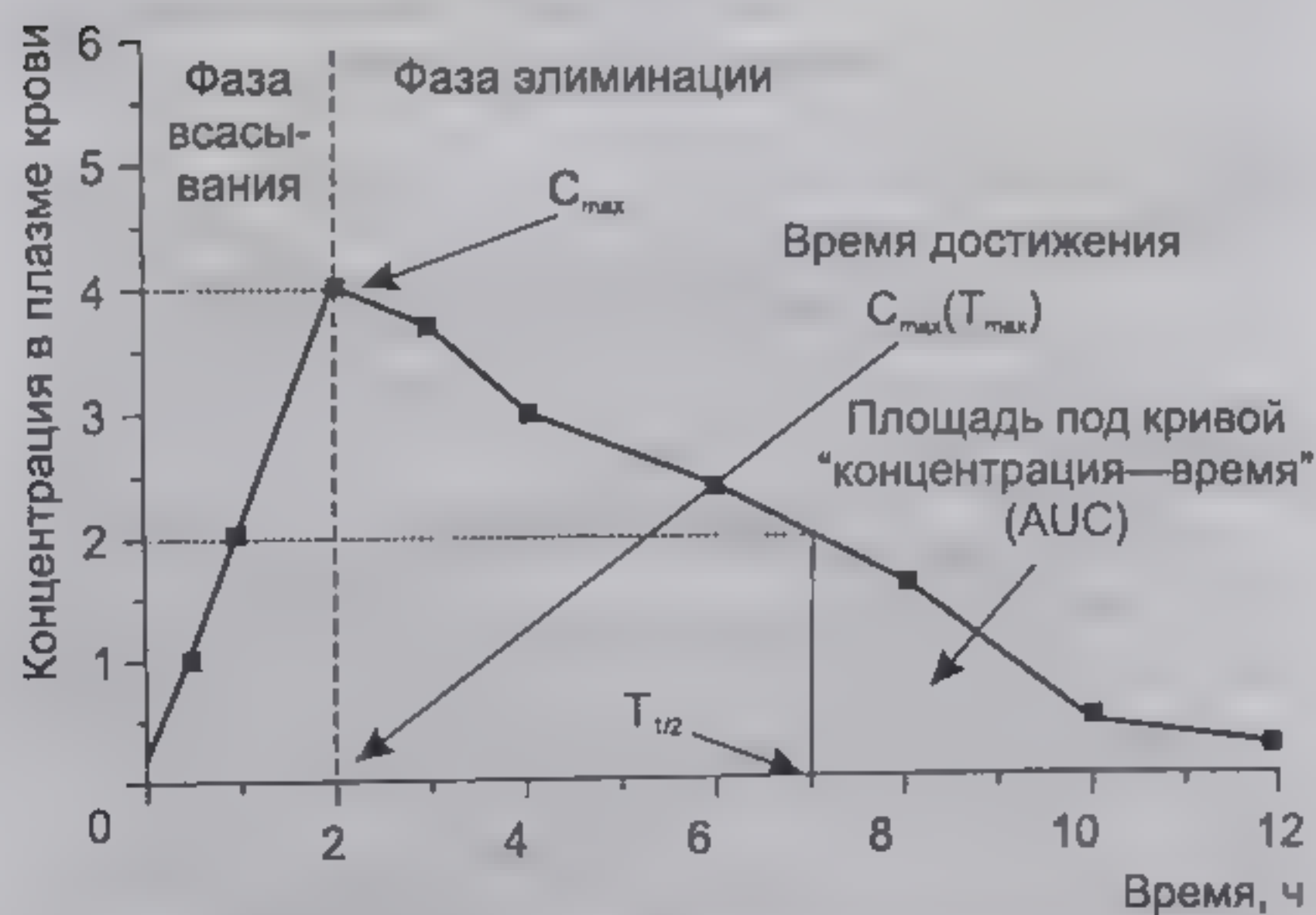


РИСУНОК 1.7 — Кривая изменения концентрации лекарственного вещества в плазме крови после его однократного приема внутрь

7. Аккумуляция.
8. Индукция микросомальных ферментов.
9. Характеристики распределения.
10. Связывание с белками плазмы крови.
11. Метаболизм (биотрансформация).
12. Экскреция.
13. Синергизм.
14. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.
15. Тахифилаксия.
16. Толерантность.

#### Б. Параметры, связанные с характеристиками пациента:

1. Возраст.
2. Пол.
3. Масса тела.
4. Раса или этническая группа.
5. Место жительства.
6. Тяжесть заболевания.
7. Сопутствующие заболевания.
8. Сопутствующие лекарственные препараты.
9. Другие критерии включения (например, курящие, некурящие и др.).

\*Обычно определяются в плазме или сыворотке крови.

Биодоступность лекарственного препарата, принимаемого внутрь, является результирующей всех процессов, последовавших после его приема до появления в системном кровотоке, т. е. это доступность лекарственного вещества в системном кровотоке после всасывания из различных частей

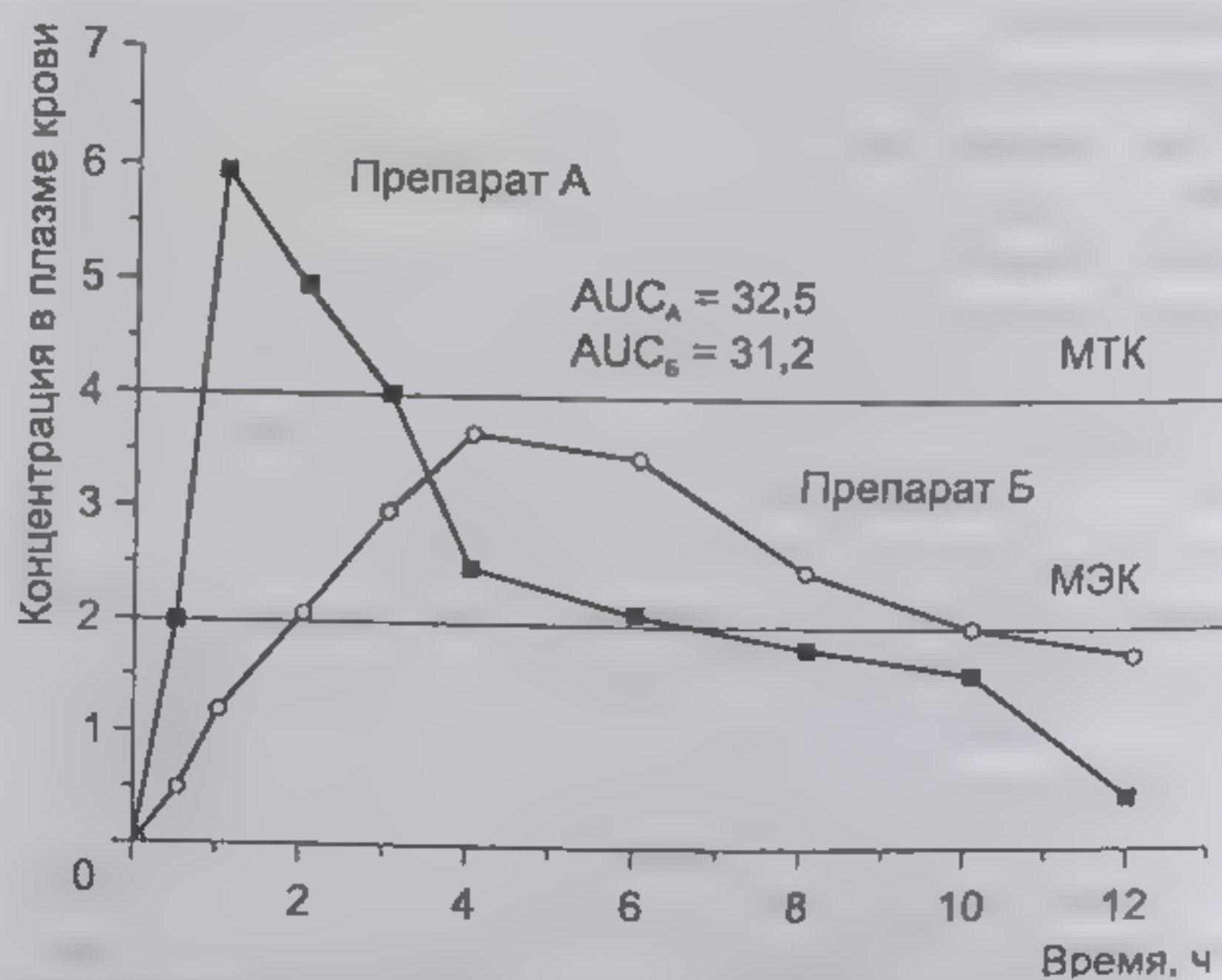


РИСУНОК 1.8 — Фармакокинетика двух лекарственных препаратов, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одной дозе

МТК — минимальная токсическая концентрация,  
МЭК — минимальная эффективная концентрация



ЖКТ. Термин "биодоступность" иногда используется для описания как степени (количества), так и скорости, с которой лекарственное средство поступает в системный кровоток.

Биологическую доступность (F) обычно выражают в виде процента от назначенной дозы лекарственного препарата, определяемой в организме в неизмененном виде по сравнению с соответствующим стандартом:

$$F = \frac{AUC_{\text{исп}} \cdot D_{\text{ст}}}{AUC_{\text{ст}} \cdot D_{\text{исп}}} 100 \%,$$

где  $AUC_{\text{исп}}$  — площадь под кривой "концентрация препарата в плазме крови — время" испытуемого лекарственного препарата;

$AUC_{\text{ст}}$  — площадь под кривой "концентрация препарата в плазме крови — время" стандартного лекарственного препарата;

$D_{\text{ст}}$  — доза стандартного лекарственного препарата;

$D_{\text{исп}}$  — доза испытуемого лекарственного препарата.

Данные биодоступности при введении лекарственной формы внутрь можно сравнить с результатами внутривенного введения. Биодоступность при внутривенном введении принимают за 100 %. Достигаемая при последнем способе величина рассматривается как абсолютная биодоступность. При сравнении фармакокинетики изучаемого вещества со стандартными для лекарственных форм, предназначенных для введения внутрь, оценивается как относительная биодоступность.

На биологическую доступность могут влиять различные факторы (например, пища, заболевание, возраст, другие лекарственные препараты), и эти факторы должны учитываться во время клинических испытаний.

Факторы, влияющие на биодоступность лекарственных препаратов для приема внутрь:

- физико-химические свойства лекарственного препарата (например, растворимость в желудочном или кишечном соке, размер, тип, кристаллическая форма молекулы);
- фармацевтические факторы (например, тип и количество вспомогательных веществ, давление прессования для приготовления таблеток, размер гранул, качество пленочного покрытия);
- содержимое ЖКТ (например, наличие пищи, других лекарственных препаратов);
- характеристики ЖКТ (например, pH желудочного сока, время его опорожнения, метаболическая активность ферментов стенки кишечника, секреция ЖКТ, заболевания);

- флора ЖКТ (например, кишечные бактерии);
- поступление гормонов в ЖКТ;
- активность вегетативной нервной системы;
- метаболический статус пациента (например, плохое питание);

• патологические состояния (например, заболевания, влияющие на процесс всасывания);

- эффект первого прохождения лекарственных препаратов через печень;
- интенсивность желчного потока;
- другие факторы.

При расчете биодоступности оценивают три главных фармакокинетических параметра:

- 1) максимальную концентрацию;
- 2) время достижения максимальной концентрации;

- 3) площадь под фармакокинетической кривой.

Для контроля качества воспроизведенных (генерических) препаратов, содержащих одно и то же лекарственное средство в одинаковой лекарственной форме, важное значение имеет оценка биоэквивалентности, т. е. обеспечения двумя препаратами одинаковой биодоступности лекарственного средства из данной лекарственной формы и одинаковой скорости достижения максимальной концентрации препарата в крови.

На рисунке 1.8 показано, как два лекарственных препарата, содержащих одно и то же лекарственное вещество, отличаются друг от друга. Так, скорость всасывания препарата Б медленнее, поскольку время достижения  $C_{\text{max}}$  в плазме крови больше, чем у препарата А. Несмотря на это, степень всасывания двух лекарственных препаратов одна и та же, поскольку площади под фармакокинетическими кривыми препаратов А и Б эквивалентны. Преимущество препарата Б заключается в том, что максимальный уровень лекарственного препарата в плазме крови ниже уровня, вызывающего токсический эффект.

Важнейшая задача контроля содержания лекарственного вещества в крови — не допустить превышения максимальной концентрации и развития токсического действия. Существует множество других причин для мониторинга уровня лекарственного препарата в плазме крови и других биожидкостях. Некоторые приводятся ниже.

Основания для измерения концентрации лекарственного вещества в плазме крови и/или других биожидкостях:

- оценка биодоступности и фармакокинетики лекарственного вещества при различных условиях;
- контроль выполнения пациентом необходимых требований;



- определение наличия и степени толерантности к лекарственному препарату;
- дифференцировка случаев побочных реакций, связанных с заболеванием пациента либо с принимаемым препаратом;
- разработка схемы дозирования;
- комбинированное применение лекарственных препаратов;
- предоставление исходных данных для последующего курсового применения лекарственных препаратов;
- оценка ошибок при дозировании;
- оценка различных реакций, вызванных генетическими факторами;
- оценка диапазона концентраций, при которых наблюдаются терапевтические эффекты ("терапевтическое окно");
- другие причины.

Прогноз ожидаемых максимальных концентраций лекарственного препарата в плазме крови, основанный на использовании соответствующих фармакокинетических моделей до начала испытаний, очень полезен при выборе соответствующего фармакотерапевтического режима дозирования для исключения токсических уровней. Следует учесть, что при разработке такой модели трудно охватить все потенциально значимые факторы, поскольку многие из них не поддаются количественной оценке (например, взаимодействие между лекарственными препаратами, активность микросомальных ферментов печени и др.).

**Время достижения равновесных (устойчивых, постоянных, стационарных уровней) концентраций ( $C_{ss}$ ) лекарственных препаратов в биожидкостях** определяется исключительно периодом их полувыведения. Например, 50 % равновесной концентрации достигается в течение первого периода, в то время как 90 %  $C_{ss}$  — в течение 3,3 периода полувыведения. Если для достижения  $C_{ss}$  требуется относительно много времени (например, несколько суток и больше), то желательно рассчитать нагрузочную дозу лекарственного препарата. Если время достижения  $C_{ss}$  небольшое и лекарственный препарат быстро выводится из организма, то требуется лекарственная форма с контролируемым высвобождением лекарственного вещества.

**Длительность регистрации концентраций лекарственных препаратов в биожидкости.** Для того чтобы определить частоту приема препарата, необходимо адекватно оценить его концентрации в биожидкости, которые выше минимальной терапевтической концентрации (см. рис. 1.9).

**Длительность фармакологических эффектов.** Для некоторых лекарственных препаратов не существует прямой корреляции между их концентрацией в плазме крови и фармакологическим действием. Бывают случаи, когда эффект от приема лекарственного препарата длится долго, при этом содержание препарата в плазме крови удается определить в течение короткого времени.

**Период полувыведения (полусуществования) лекарственного препарата** — это время, в течение которого его концентрация в биожидкости снижается вдвое (см. рис. 1.7). Период полувыведения лекарственного препарата — важный показатель, необходимый для расчета схемы применения, способствующей поддержанию равновесных концентраций лекарственного препарата при его курсовом назначении. Однако интервалы дозирования можно рассчитать и через полупериод фармакологического эффекта или исходя из безопасности приема лекарственного препарата. Например, период полувыведения диазепама составляет более 30 ч, однако препарат назначают в малых дозах 2—3 раза в день для уменьшения седативного эффекта.

Некоторые лекарственные препараты накапливаются в организме после многократного применения. Это явление, как упоминалось выше, называется **кумуляцией**. Особенно осторожным необходимо быть при использовании лекарственных средств с большим периодом полувыведения.

Когда после достижения стационарной концентрации лекарственного препарата в плазме крови пациент прекращает его принимать, содержание его в течение определенного времени падает до нулевого уровня. Кривая, описывающая зависимость снижения концентрации препарата в плазме крови от времени, противоположна кривой аккумуляции; снижение концентрации на 50 % от величины  $C_{ss}$  произойдет в течение 1-го периода полувыведения, до 10 %  $C_{ss}$  — в течение 3,3 периода, и препарат практически исчезнет из плазмы крови в течение 5—7 периодов полувыведения.

При многократном применении некоторых лекарственных препаратов, в частности фенobarбитала, фенитоина, в печени обычно повышается уровень микросомальных ферментов. Поскольку эти ферменты метаболизируют и другие препараты, скорость элиминации последних увеличивается, поэтому доза лекарственного препарата на фоне индукции может оказаться недостаточной. Особенно это важно учитывать при клинических испытаниях новых противосудорожных препаратов, поскольку большинство пациентов уже принимали препараты,



индуцирующие микросомальные ферменты. Препарат, который индуцирует микросомальные ферменты, может также ускорять собственный метаболизм (аутоиндукция), что ведет к снижению фармакотерапевтического действия. Обычно индукция ферментов наступает через 3—10 дней после начала приема лекарственного препарата.

Скорость и способ всасывания, распределения, проникновения лекарственных препаратов в различные ткани организма могут повлиять на избирательность и продолжительность их действия. Механизмы всасывания (абсорбции) лекарственных средств и проникновение через биологические мембраны идентичны и разделяются на пассивную диффузию, облегченную диффузию, фильтрацию, активный транспорт, пиноцитоз. Путем пассивной диффузии по градиенту концентрации проникают липофильные неполярные вещества (слабые кислоты, слабые основания). Облегченная диффузия лекарственных средств происходит по градиенту концентрации с помощью переносчиков, в качестве которых выступают белки (глюкоза). Фильтрация характерна для проникновения гидрофильных веществ через водные поры в мембране (мочевина). Активный транспорт осуществляется с помощью транспортных систем, против градиента концентрации (сердечные гликозиды). Пиноцитоз представляет собой окружение наружной поверхностью мембраны крупных молекул или агрегатов молекул, образование вакуоли, которая отделяется от мембраны, погружается внутрь клетки, где освобождается содержимое пузырька (жирорастворимые витамины).

После поступления в системный кровоток препараты распределяются в органах и тканях равномерно или неравномерно. Так, гидрофильные лекарственные средства распределяются неравномерно, не проникая в клетки, а распределяясь в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. Характер распределения зависит как от способности растворяться в воде и липидах, так и от прочности связывания с белками, интенсивности кровоснабжения органов и тканей. При распределении в организме некоторые лекарственные средства частично задерживаются и накапливаются в различных органах и тканях вследствие обратимого связывания лекарственных средств с белками, липидами, нуклеотидами. Данный процесс называется депонированием. Например, барбитураты быстро покидают системный кровоток и переходят в жировую ткань, из которой они медленно высвобождаются. Различные барбитураты имеют разное средство к

жировой ткани и, следовательно, характеристики распределения, которые определяют величину дозы и периодичность ее назначения.

Многие лекарственные препараты обратимо взаимодействуют с такими белками плазмы крови, как альбумин. С фармакологическим эффектом коррелирует преимущественно содержание "свободной" фракции лекарственного препарата. Любое изменение в связывании (особенно для препаратов, которые связываются с белками на 90 % и более) может повлиять на их терапевтический и/или токсический эффект. Гипоальбуминемия или назначение в сочетании с другими лекарственными препаратами, определяющими конкуренцию за место связывания с белками плазмы крови, могут увеличить уровни "свободных" фракций, что, несомненно, скажется на эффективности действия.

Лекарственные препараты в организме подвергаются воздействиям, как правило, ведущим к их нейтрализации и элиминации. Некоторые легко-растворимые в воде соединения элиминируются почками в неизменном виде, другие вступают в ферментативные реакции, изменяющие их химическое строение. **Метаболизм, или биотрансформация** — это общее понятие, отражающее химические изменения лекарственных веществ в организме. Чаще всего результатом метаболизма является, с одной стороны, снижение растворимости препарата в жирах (снижение липофильности) и повышение растворимости в воде (повышение гидрофильности), а с другой — изменение фармакологической активности. Биотрансформация липофильных лекарственных средств происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мембране эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Эти ферменты называются микросомальными (оксидазы смешанных функций, или монооксигеназы, основным компонентом системы являются цитохром Р-450-редуктаза и цитохром Р-450-гемопротейн, который связывает молекулы лекарственного средства и кислород в своем активном центре). Реакция протекает при участии НАДФН (например, путем гидроксилирования превращается фенobarбитал, деаминация — диазепам, N-окисления — морфин, S-окисления — фенотиазин). В плазме крови, печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках и других тканях имеются немикросомальные ферменты, локализованные в цитозоле и митохондриях (например, новокаиномид, кислота ацетилсалициловая подвергаются гидролизу в плазме крови). Реакции конъюгации,



в которые вступают лекарственные средства, обычно протекают после завершения микросомального и немикросомального окисления (например, сульфадиметоксин образует амиды с глюкуроновой кислотой, а сульфадимезин — с уксусной). В процессе конъюгации образуются высокополярные гидрофильные соединения, которые быстро экскретируют с мочой, большинство метаболитов также подвергается конъюгации.

Только небольшое количество лекарств выводится почками в неизмененном виде. Чаще всего это “малые молекулы”, способные находиться в ионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Фармакологически активные органические молекулы преимущественно липофильны и остаются неионизированными при физиологических значениях pH. Такие препараты обычно связаны с белками плазмы, плохо фильтруются в почечных клубочках и одновременно легко реабсорбируются в почечных канальцах. Метаболизм направлен на повышение растворимости молекулы лекарственного препарата, что способствует выведению его из организма с мочой. Иными словами, липофильные лекарственные препараты превращаются в гидрофильные и, следовательно, в более легко выводимые соединения (рис. 1.9). Почечная экскреция лекарственных средств происходит с участием клубочковой фильтрации через межклеточные промежутки в эндотелии капилляров почечных клубочков, попадая в просвет канальцев; активной секреции в просвете канальцев и реабсорбции путем пассивной диффузии по градиенту концентрации через мембраны почечных канальцев.

Некоторые лекарственные средства, которые плохо всасываются, выводятся с фекалиями (нистатин), иные выделяются с желчью в просвет кишечника и выводятся с экскрементами (рифампицин). Другие препараты после выделения с желчью

в кишечник повторно всасываются (энтерогепатическая циркуляция, например, морфин). Газообразные средства для наркоза выводятся легкими, препараты галогенов — потовыми и слюнными железами (йодиды), слезными железами (рифампицин), молочными железами (цитостатики).

Изменение фармакологической активности лекарственных препаратов в результате метаболизма может происходить по следующим направлениям:

- фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное, что характерно для большинства лекарств;
- фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное:

Активный лекарственный препарат	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортиптилин
Кислота ацетилсалициловая	Салициловая кислота
Ацетогексамид	Гидрогексамид
Верапамил	Норверапамил
Глутетимид	4-Гидроксиглутетимид
Диазепам	Оксазепам
Дилтиазем	Миноксидила сульфат
Имипрамин	Дезимипрамин
Кодеин	Морфин
Лидокаин	Моноэтилглицинксилидид
Меперидин	Нормеперидин
Миноксидил	Миноксидила сульфат
Морфин	Морфин-6-глюкуронид
Прокаинамид	N-ацетилпрокаинамид
Пропранолол	4-Гидроксипропранолол
Спинолактон	Канкренол
Фенилбутазон (бутадион)	Оксифенилбутазон
Флуразепам	Дезэтилфлуразепам
Хлорохин	Гидрохлорохин

**Пролекарства.** К пролекарствам относятся исходно неактивные препараты, превращающиеся в организме в фармакологически активные вещества (рис. 1.10):

Пролекарство	Активный метаболит
Азатиоприн	6-Меркаптопурин
Преднизон	Преднизолон
Сулиндак	Сулиндака сульфид
Фенацетин	Ацетоминофен
Хлоралгидрат	Трихлорэтанол
Циклофосфан	4-Кегоциклофосфан
Эналаприл	Эналаприлат

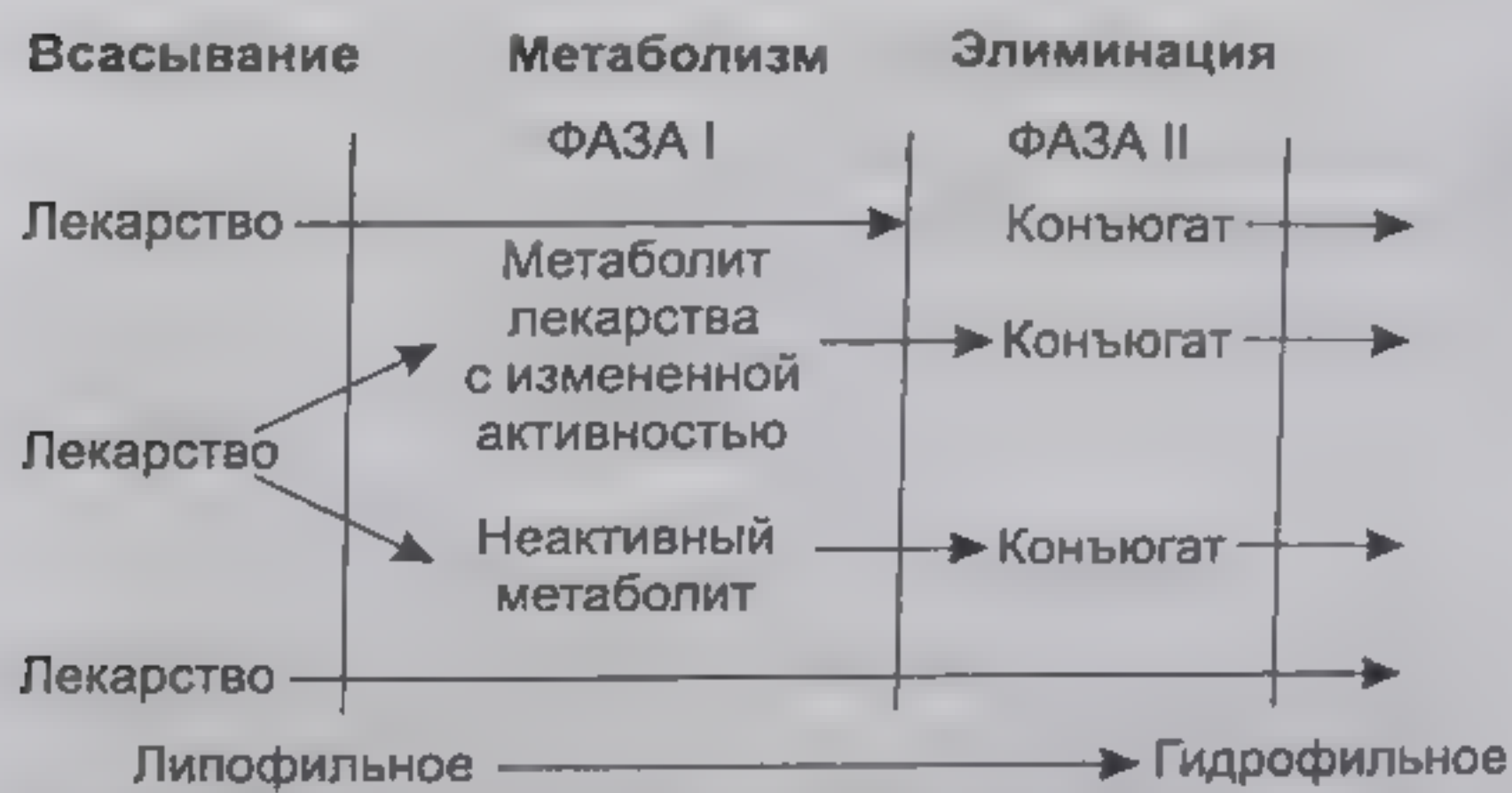


Рисунок 1.9 — Фазы метаболизма лекарственных препаратов





Рисунок 1.10 — Схема превращения пролекарства в метаболит (ы)

Одной из целей создания пролекарств является улучшение фармакокинетических свойств, что ускоряет и увеличивает их всасывание. Так, были разработаны сложные эфиры ампициллина — пивампицин, талампицин и бикампицин, которые в отличие от ампициллина практически полностью всасываются при приеме внутрь (98—99 %). В печени эти препараты подвергаются гидролизу под действием ферментов карбоксиэстераз до ампициллина, который обладает антибактериальной активностью. Еще одним примером являются ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу. Так, эналаприл всасывается при приеме внутрь на 60 % и гидролизует в печени под влиянием карбоксиэстераз до активного эналаприлата. Необходимо отметить, что эналаприлат при введении внутрь всасывается лишь на 10 %. Целью создания пролекарств является также повышение безопасности фармакотерапии. Например, сулиндак при приеме внутрь не раздражает слизистую желудка, так как не блокирует в ней синтез цитопротекторных простагландинов. Лишь в печени сулиндак гидролизует с образованием активного сульфида сулиндака. Еще одна цель создания пролекарств — повышение избирательности действия лекарственных препаратов, что также повышает их эффективность и безопасность. Дофамин используется для усиления почечного кровотока (при острой почечной недостаточности), однако он влияет на миокард и сосуды. При этом повышается АД, возникают тахикардия и аритмии. Присоединение к дофамину остатка глутаминовой кислоты привело к созданию препарата глутамил-дофа. Глутамил-дофа гидролизует до дофамина только в почках под влиянием глутамилтранспептидазы и декарбоксилазы L-ароматических аминокислот и, следовательно, практически не оказывает воздействия на центральную гемодинамику.

Пролекарства могут иметь как активные, так и неактивные метаболиты.

У пациентов, принимающих лекарственные препараты, иногда развивается толерантность к ним, т. е. снижение реакции на прием препарата, что может потребовать увеличения дозы для проявления эквивалентного эффекта.

Эффекты взаимодействия между лекарственными препаратами могут привести к синергизму желательных эффектов, снижению терапевтических эффектов, токсическим побочным реакциям, необычным или сложным эффектам, которые трудно классифицировать.

Взаимодействие лекарств описывается несколькими механизмами: лекарственной несовместимостью в случае применения препаратов, индукцией микросомальных ферментов, вызванной одним препаратом, который влияет на метаболизм другого, и почечными эффектами одного препарата, который изменяет элиминацию другого.

Учет взаимодействия лекарств необходим при их комбинированном применении.

## МЕТОДОЛОГИЯ ФАРМАКОЛОГИИ СПОРТА

### Нервная и гормональная регуляция мышечной деятельности

**Нервная система.** Движение планируется в мозгу, а реализуется на периферии мышцами. Связь между мозгом и работающими мышцами осуществляется с помощью нервных волокон и синапсов вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической). Нарушение или ослабление этих связей влияет на точность выполнения заданий мозга, которые он посылает работающим мышцам, особенно на координацию движений. При этом утомление и нарушение координации движений являются причиной спортивных травм спортсменов высокого класса, которые выполняют определенные упражнения автоматически (после многократных повторений в процессе тренировки).

Процесс тренировки, особенно освоение новых навыков (стиль прыжков, гимнастические упражнения, броски в борьбе и многое другое), по своей сути есть совершенствование условно-рефлекторной деятельности, доведение ее до автоматизма. Формирующийся стереотип движения является основой успеха спортсмена. Некоторые тренеры в процессе тренировки прибегают к такому приему: чтобы спортсмен смог преодолеть неверие в свои силы, ему дают запрещенный препарат, помогающий выполнить новую сложную задачу (проплыть отрезок дистанции или пробежать стометровку с повышенной скоростью, прыгнуть в длину и др.). Таким образом вырабатывается и закрепляется новый стереотип движения. На соревнованиях вместо запрещенного препарата спортсмен получает плацебо —



схожую по форме таблетку или капсулу, не имеющую в своем составе допинга. Сформировавшаяся в центральной нервной системе (ЦНС) во время тренировки установка на победу приносит высокий результат и на соревнованиях.

Иногда на соревнованиях запрещенные препараты используются для выполнения тактических задач. Например, в какой-то момент искусственно завышается темп бега — до уровня, который не способны выдержать участвующие в забеге спортсмены. Этот темп создает не самый сильный бегун под действием допинга. Он пробегает половину дистанции и падает, выбывая из соревнований и не попадая, таким образом, под контроль допинговой экспертизы. Он выполнил свою задачу: спортсмены растянулись на дистанции и будущий чемпион (в расчете на которого вся эта операция и осуществлялась) начинает набирать ход, в то время как его конкуренты уже изрядно устали.

Центральная и вегетативная нервные системы сами являются объектом влияния многих фармакологических препаратов, большинство из которых запрещены МК МОК как допинг (психомоторные стимуляторы, ингибиторы холинэстеразы, моноаминоксидазы и др.).

Головной мозг обладает высокой скоростью обмена веществ с преобладанием аэробных процессов. У взрослого человека мозг, составляющий 2 % массы тела, потребляет 20—25 % всего кислорода, поступающего в организм, и расходует в сутки 400 ккал. Мозг в состоянии покоя поглощает 90 % глюкозы крови. Даже кратковременная гипоксия приводит к необратимым изменениям в деятельности нервных клеток (в коре мозга через 5—6 мин, в стволовой части мозга через 15—20 мин, а в спинном мозге через 20—30 мин). Основным источником энергии для мозга — глюкоза (115 г в сутки в покое), которая поступает с кровью. Передача нервных импульсов по нейрону и в синапсах, функционирование ионных каналов и синтез нейротрансмиттеров осуществляются за счет энергии АТФ. Поэтому оправдано применение препаратов метаболического действия, антиоксидантов и антигипоксантов при ишемии мозга. Функциональные ишемические состояния, переходящие в стойкую ишемию, несут опасность возникновения ишемического инсульта у спортсменов.

**Эндокринная система.** Контролирует все виды обмена веществ и в зависимости от обстоятельств может мобилизовать резервные возможности в условиях тренировки и соревнований.

Она обеспечивает восстановление после интенсивных физических нагрузок, причем ответы гормональных систем существенно различаются в зависимости от уровня нагрузок (большой или умеренной зон мощности). При умеренной мощности и продолжительной работе имеют место повышение концентрации соматотропина и кортизола, снижение концентрации инсулина и нарастание концентрации трийодтиронина. Работа большой мощности сопровождается высоким уровнем соматотропина, кортизола, инсулина и трийодтиронина. Первые два гормона обеспечивают развитие специальной работоспособности, а потому их прирост в процессе подготовки в микро-, мезо- и макроциклах свидетельствует о повышении спортивного результата. Установлено, что у марафонцев высокого класса в состоянии покоя наблюдаются низкие или средние показатели соматотропина. Однако во время соревнований на 42,195 км концентрация соматотропина в крови значительно повышается, обеспечивая высокий уровень работоспособности на длительное время.

**Соматотропин** (СТГ, соматотропный гормон, нормальная концентрация в крови в состоянии покоя  $0-6 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) контролирует анаболические процессы в организме (рост, развитие, масса тела и отдельных органов). Во взрослом организме влияние на ростовые функции в значительной степени утрачивается, на анаболические (синтез белка, углеводный и жировой обмены) сохраняется. Это и послужило основанием к запрету соматотропина как допинга МК МОК.

Другим важнейшим гормоном адаптации является **кортизол**, который контролирует углеводный и белковый обмены. Кортизол влияет на работоспособность за счет катаболического механизма, при котором происходит обеспечение печени гликогеном и кетогенными аминокислотами. В комплексе с катаболическим механизмом (ингибирование синтеза белка в лимфоидной и соединительной тканях) происходит поддержка уровня глюкозы в крови спортсменов на высоком уровне. Этот гормон также запрещен для применения как допинг МК МОК.

**Инсулин** (или С-пептид-фрагмент молекулы инсулина и показатель его образования) регулирует уровень глюкозы и ее транспорт через клеточные мембраны мышц и других клеток. Нормальная концентрация инсулина —  $5-20 \text{ мкЕд} \cdot \text{мл}^{-1}$ . Недостаточность инсулина лимитирует работоспособность за счет снижения проницаемости клеток для глюкозы.



Секреция инсулина повышается при нагрузках большой мощности, что приводит к увеличению проницаемости биологических мембран для глюкозы (увеличивается гликолиз). Работоспособность обеспечивается за счет углеводного обмена.

При умеренных физических нагрузках концентрация инсулина снижается, что способствует переключению с углеводного обмена веществ на липидный, что так необходимо при продолжительной работе, когда запасы гликогена значительно снижены.

Гормоны щитовидной железы тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ) регулируют состояние основного обмена, потребление кислорода и окислительное фосфорилирование. Основным эффектом влияния на обменные процессы (до 75 %) обеспечивает  $T_3$ .

Сдвиги концентраций гормонов щитовидной железы лимитируют работоспособность и развитие выносливости спортсменов (разобщаются дыхание с фосфорилированием и ингибируется окислительное фосфорилирование в митохондриях мышц, снижается ресинтез АТФ). На основании обследований бегунов-марафонцев выявлена зависимость специальной работоспособности от соотношения СТГ и кортизола. Показатель корреляционного отношения равен 0,95 ( $p < 0,01$ ). Исследование эндокринной функции конкретного спортсмена позволяет выявить его перспективность и готовность выполнить физическую работу с наилучшим результатом.

Другим важным аспектом прогнозирования спортивной работоспособности является определение резервных и наличных возможностей коры надпочечников по секреции кортизола в ответ на стимуляцию кортикотропином (АКТГ). Высокая секреция кортизола свидетельствует о готовности спортсмена выполнять физическую нагрузку в оптимальном режиме.

Физическая работоспособность мужчин и женщин во многом зависит от тестостерона. Этот гормон определяет состояние спортивной агрессивности, темперамента и наличие установки на победу при выполнении задания.

Препараты гормонов (тестостерона и его производных — анаболических стероидов, соматотропина, адренокортикотропина, гонадотропина, эритропоэтина) искусственно повышают спортивную работоспособность, а потому рассматриваются МК МОК как допинг, который запрещен к применению в соревнованиях и учебно-тренировочном процессе.

## Энергетическая основа движения

Даже в абсолютном покое (во сне) человеку необходима энергия для обеспечения работы внутренних органов, поскольку любой вид деятельности требует расхода энергии. В таблице 1.6 представлены данные о расходе энергии в различных видах спорта в пересчете на 1 кг массы тела человека в час. Вопреки существующему мнению спорт и физическая работа “сжигают” не так много калорий, на что обратили внимание немецкие исследователи (Кремер, Тренклер, 2000). В таблице 1.7 приводится соотношение расхода энергии при работе в течение 1 ч и расхода калорий в соответствии с приемом адекватного количества пищевых продуктов (табл. 1.7).

ТАБЛИЦА 1.6 — Расход энергии в зависимости от вида деятельности

Вид деятельности	Расход энергии, кал·ч <sup>-1</sup>
Лежа без движения, во сне	0,93
Лежа после сна	1,10
Сидя	1,43
Стоя	1,63
Ходьба медленная	2,86
Ходьба 2,22 м·с <sup>-1</sup>	10,00
Ходьба в гору 0,55 м·с <sup>-1</sup>	17,10
Бег 3,1 м·с <sup>-1</sup>	6,60
Бег 6,6 м·с <sup>-1</sup>	85,00
Бег на лыжах 4,2 м·с <sup>-1</sup>	16,80
Бег на коньках 5,4 м·с <sup>-1</sup>	12,70
Плавание 1,16 м·с <sup>-1</sup>	25,80
Езда на велосипеде 30,00 км·ч <sup>-1</sup>	12,00
Бокс (тренировка)	12,84
Фехтование на саблях	9,35

ТАБЛИЦА 1.7 — Расход энергии при различных видах физической деятельности и прием адекватного количества пищевых продуктов

Работа в течение 1 ч	Калории	Адекватные продукты
Игра на фортепиано	100	Одно яблоко
Медленная езда на велосипеде	140	Стакан пива
Работа с пылесосом	150	Два вареных яйца
Быстрая ходьба	210	Два стакана кока-колы
Настольный теннис	280	Сандвич с тунцом
Подъем по лестнице	320	Свинная отбивная
Теннис	340	Четыре ломтика ветчины
Быстрая езда на велосипеде	400	Четыре блинчика с сиропом
Быстрое плавание	520	Десять долек шоколада
Бег по пересеченной местности	590	Половина пиццы с сыром

Примечание: для мужчины с массой тела 70 кг



Двигательная активность обеспечивается сократительной способностью мышц, которая зависит от скорости аккумуляции и расхода энергии. Между расходом и восстановлением энергии существует динамическое равновесие, которое зависит от многих факторов и существенно различается, например у бегунов: спринтера в забеге на 60 м и стайера — на 42,195 км.

Стратегия тренера и медико-биологическое обеспечение при тренировке спортсменов, специализирующихся в спринтерских и стайерских дистанциях, существенно различается. Тренировка спринтера преимущественно направлена на совершенствование скорости: он тренирует свои скоростные качества, а стайер — выносливость. При этом интенсивность образования энергии для осуществления поставленных задач у них существенно отличается, а следовательно, разным должно быть и питание (его калорийность, соблюдение необходимого соотношения белков, углеводов и жиров, динамика поступления каждого из ингредиентов в организм и др.).

Ежедневный расход энергии в различных видах спорта представлен в таблице 1.8.

Общая структура годичного цикла подготовки практически во всех видах спорта включает три основных периода: подготовительный, соревновательный и переходный. В подготовительном периоде выделяют общеподготовительный и специально-подготовительный этапы, в соревновательном периоде — предсоревновательный и этап непосредственной подготовки к соревнованиям (рис. 1.11).

Энерготраты в каждый из периодов существенно отличаются, что требует особого внимания к компенсации энергодающих биомакромолекул в зависимости от вида выполняемой работы (анаэробной, смешанной или аэробной). На представленной схеме не отражен период восстановления как после главных соревнований, так и во время микро-, мезо- и макроциклов. Однако на него следует обратить серьезное внимание, что-

ТАБЛИЦА 1.8 — Расход энергии в различных видах спорта

Виды спорта	Масса тела, кг	Ежедневный расход (потребление) энергии, ккал
Скоростно-силовые	65—75	4200—6200
Спортивные игры	70—75	5200—5800
На выносливость	65—80	5100—6100
Единоборства	75	5800
Силовые	80—90	6600—7000

бы не вызвать эффект перетренировки. Одним из факторов, вызывающих перетренированность, является неадекватное питание.

Способы сохранения энергии и реализации ее запасов для обеспечения движения могут быть разделены на два типа: **анаэробный** и **аэробный**. Они различаются между собой длительностью процесса, его интенсивностью и участием в нем кислорода.

Анаэробный алактатный (без участия лактата) путь используется для короткой и интенсивной работы (спринт) — без участия кислорода, без образования молочной кислоты, за счет энергетических фосфатов.

Анаэробный лактатный путь используется для средних и длинных дистанций — без участия кислорода, с образованием молочной кислоты, при окислении гликогена и глюкозы.

Смешанная зона анаэробно-аэробной производительности энергии характеризуется участием кислорода, использованием гликогена и свободных жирных кислот как источника энергии.

Взаимодействие процессов участия кислорода, источников энергии:

Анаэробные процессы:

- 1)  $АТФ \Rightarrow АДФ + Р + \text{свободная энергия}$ ;
- 2)  $\text{креатинфосфат} + АДФ \Rightarrow \text{креатин} + АТФ$ ;
- 3)  $2 АДФ \Rightarrow АТФ + АМФ$ .

Аэробный процесс:

- 1)  $\text{гликоген или глюкоза} + Р + АДФ \Rightarrow \text{лактат} + АТФ$ ;

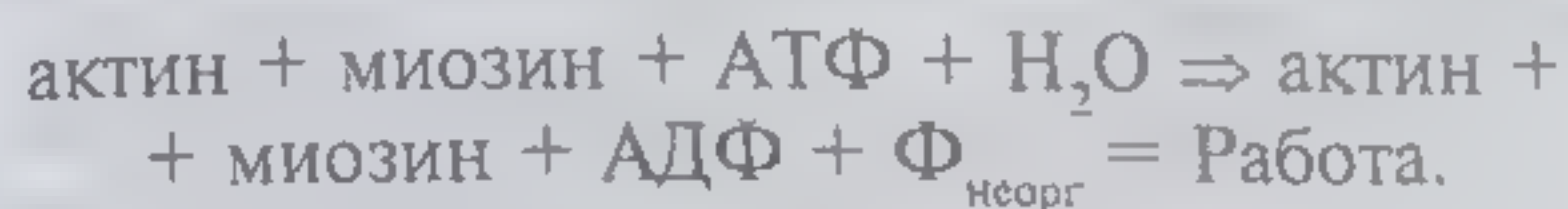


РИСУНОК 1.11 — Общая структура тренировочных занятий в цикле подготовки к главным соревнованиям (Справочник IAAF)



гликоген, глюкоза, жирные кислоты + P +  $O_2 \Rightarrow CO_2 + H_2O + \text{АТФ}$ .

АТФ является главной биомакромолекулой, которая обеспечивает сокращение мышц по схеме

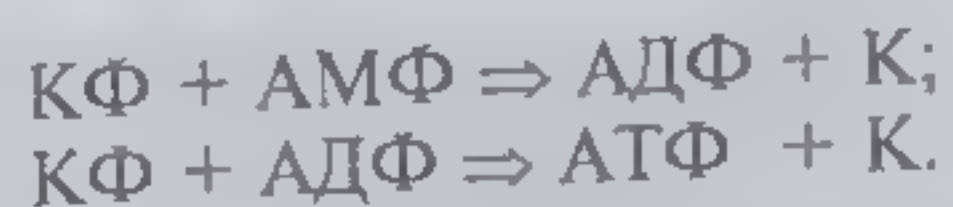


Недостаток АТФ в клетке (в результате повышенного распада или недостаточного синтеза) лимитирует спортивную работоспособность.

Накопление энергии в клетках происходит за счет поступления в организм энергетически ценных продуктов животного и растительного происхождения. При этом углеводы обеспечивают 60 %, жиры — 25 %, белки — 15 % энергии, необходимой для выполнения работы. Скорость накопления или восстановления при предварительном расходе энергии бывает различной в зависимости от функционального состояния организма, вида спорта, а также действия определенных лекарственных веществ.

Аэробное окисление глюкозы с целью последующего синтеза АТФ происходит на первом этапе до двух молекул пировиноградной кислоты, которая превращается в ацетил-КоА, окисление которого в свою очередь происходит в цикле лимонной кислоты и дыхательной цепи. При этом энергия АТФ расходуется на образование тепла и накапливается в клетках. Общий выход АТФ составляет 38 молекул. Аэробный механизм образования энергии (АТФ) из глюкозы в 18 раз более эффективен, чем анаэробный. Одним из факторов, который стимулирует поступление глюкозы в клетки мышц, является гипоксия.

Пути ресинтеза АТФ ( $K\Phi + A\Delta\Phi \Rightarrow K + \text{АТФ}$ ) в зависимости от расхода начинают функционировать параллельно и зависят от высокой концентрации АДФ. Из двух молекул АДФ образуется одна молекула АТФ ( $2A\Delta\Phi \Rightarrow \text{АТФ} + AM\Phi$ ). Максимально эффективным является креатинкиназный путь ресинтеза АТФ:



Возможны следующие варианты соотношения восстановления и расходования энергии:

- восстановление нормальное, расход нормальный — работоспособность оптимальная,
- восстановление недостаточное, расход нормальный — работоспособность снижена,
- восстановление нормальное, расход повышен — работоспособность снижена.

Таким образом, чтобы сохранить депо энергии постоянным, следует или снизить расход, или увеличить восстановление. При спортивных нагрузках интенсивность расхода увеличивается в десятки раз, в связи с чем требуется ускорить восстановление энергетического депо. Это достигается с помощью правильного питания и фармакологических препаратов-корректоров, которые помогают организму экономить энергию питательных продуктов или ускорять ее “сжигание”.

Величины ежедневного расхода энергии в различных видах спорта, а также энергетическая емкость (ккал) основных энергодающих продуктов у человека, масса тела которого 75 кг, представлены в таблице 1.9.

Запасы энергии в организме человека сохраняются и используются по-разному, в частности одни виды спорта, где требуется высокий уровень выносливости, “потребляют” очень много энергии, а другие, например спринт, — значительно меньше. Отсюда следует, что для обеспечения достаточного количества энергии, прежде всего, следует учитывать конкретные условия: для выполнения какой работы и в каком виде спорта требуется энергия и о каком периоде спортивной деятельности идет речь (микро-, мезо- и макроциклы, соревнования и время после них).

В разные периоды подготовки (восстановление или соревнования) расход энергии может составлять от 1500 до 10 000 ккал в день.

Соотношение основных источников энергии в зависимости от вида спорта приведено в таблице 1.10. Питание спортсменов в течение учебно-тренировочного процесса, перед соревнованиями, во время и после них кардинально различается.

При больших мышечных нагрузках существенно возрастает потребность в основных пищевых ингредиентах, в том числе в макро- и микроэлементах. Недостаточная насыщенность рациона питания спортсменов макро- и микроэлементами может сопровождаться различными патологическими

ТАБЛИЦА 1.9 — Важнейшие биомакромолекулы — источники энергии, образующиеся из продуктов питания в организме человека с массой тела 75 кг (Astrand, 1970)

Энергетические биомакромолекулы	Энергетическая ценность, ккал
АТФ	1,5
Креатинфосфат	3,5
Гликоген	1200
Липиды	50 000



ТАБЛИЦА 1.10 — Необходимое процентное соотношение углеводов, белков и жиров в зависимости от вида спорта

Виды спорта	Углеводы, %	Белки, %	Жиры, %
Скоростно-силовые: тяжелая атлетика, метания, все виды спринта, волейбол, слалом, прыжки, бобслей	42	22	36
Выносливость с высоким силовым компонентом: шоссейные гонки, конькобежный спорт (1500 м), биатлон, лыжные гонки, плавание (200—1500 м) и др.	56	17	27
Выносливость: марафонский бег, ходьба на 20 и 50 км, средние и длинные дистанции в легкой атлетике и лыжных гонках и др.	60	15	27
Единоборства: бокс, борьба, фехтование, восточные и др.	50	20	30
Игровые виды: футбол, хоккей, баскетбол, водное поло, гандбол, теннис и др.	54	18	28
Сложнокоординационные: гимнастика, все виды стрельбы, гольф, конный спорт, авто- и мотогонки и др.	56	16	28

нарушениями. Так, у спортсменов часто наблюдаются дефицит железа (спортивная анемия), латентные дефициты магния, цинка, хрома, все это приводит к снижению уровня достижений.

Пробелы в понимании принципов фармакологической коррекции физической работоспособности человека связаны с разрывом между результатами, полученными, с одной стороны, на простых биологических моделях в молекулярной биологии, а с другой — при испытаниях (включая микробиопсии с анализом ультраструктуры мышечных волокон, маркерных ферментов митохондрий, особенностей динамики метаболизма, гормонального профиля и др.) лекарственных веществ на спортсменах высокой квалификации, главными качествами которых являются сила, скорость, выносливость, координация движений и др.

Разработанная около 60 лет назад В. С. Фарфелем (Конради и др., 1934) классификация зон мощности широко применяется как в спортивной практике, так и в теории и методике физического воспитания. Эта классификация была составлена на основе анализа мировых достижений по бегу у мужчин. График зависимости скорость—время включает четыре зоны, названные “зонами относительной мощности”.

Первая зона характеризуется максимальной мощностью, где время работы составляет не более 20—30 с и лимитируется ресурсами макроэргических фосфатов в мышечных клетках, особенно креатинфосфатом.

Вторая зона (субмаксимальная) — в нее включены средние дистанции, при которых время работы составляет 3—5 мин, а источником энергии является анаэробно-гликолитический процесс.

Третья зона — большой мощности, присущей основной части стайерских дистанций с длительностью бега 20—30 мин. Для нее характерно смешанное энергообеспечение, которое реализуется за счет аэробных и анаэробных процессов.

Четвертая зона — умеренной мощности, включает все суперстайерские дистанции. Время бега составляет несколько часов, а энергообеспечение зависит от анаэробных процессов.

Проведя обстоятельный анализ, В. Д. Сонькин и О. В. Тиунова существенно дополнили выдвинутую концепцию и на основании большого статистического материала сделали собственные выводы по различным возрастным группам, а также и по лучшим мировым достижениям. Оказалось, что прирост мировых достижений у мужчин в зонах большой и умеренной мощности более выражен, чем в зонах максимальной и субмаксимальной мощности. Средняя скорость, с которой преодолевается каждая дистанция на 4 % в спринте и на 24 % в стайере, выше, чем это было 50 лет назад. Отмечено также, что различия в выносливости мужчин и женщин тем сильнее, чем ниже мощность нагрузки (скорость бега).

Следует отметить, что 60 лет назад современные стимуляторы работоспособности практически не применялись, а последние 10—15 лет они использовались очень широко. Однако разница в достижениях спортсменов зависит не только от фармакологических воздействий. Важным фактором является и совершенствование методики педагогической подготовки. Эти предпосылки необходимы для обсуждения специфики действия различных лекарственных веществ в зависимости от мощности работы, ее продолжительности и энергообеспечения. Вопросам “фармакологической подготовки” во всех цивилизованных странах уделяется значительное внимание в медико-биологическом обеспечении не только спортсменов, но и других контингентов, нуждающихся в этом. Совершенно необходимо рассматривать действие лекарственных веществ с учетом приведенных выше данных.



Прежде всего, следует обратить внимание на возможную функциональную недостаточность восполнения энергии для совершения движений. По способу энергообеспечения различают анаэробную, смешанную и аэробную зоны, по длительности работы выделяют стайерские и спринтерские дистанции (от нескольких секунд до нескольких часов), по функции мышц различают силовую, взрывную и скоростную выносливость, по видам спорта — общую и специальную выносливость. Эти факторы должны учитываться спортивным врачом при выборе лекарственных средств, ускоряющих процессы восстановления и повышения работоспособности спортсменов.

Десятилетиями не изменялись рекорды в спринтерских дистанциях, несмотря на то что использовались самые современные педагогические приемы, а также адекватное недопинговое фармакологическое обеспечение.

У разрядников и лиц, занимающихся оздоровительной физкультурой, при тех же педагогических и фармакологических приемах прирост работоспособности может достичь 10—100 %.

Это необходимо учитывать при сопоставлении работоспособности спортсменов различной спортивной квалификации. При планировании экспериментально-клинических исследований получить практическое повышение спортивной работоспособности на 1—2 % можно только в том случае, если прирост работоспособности у тренированных экспериментальных животных составляет 200—400 %. Принципиальные данные по соотношению процента прироста работоспособности у тренированного человека и экспериментальных животных приведены в таблице 1.11.

Эти многочисленные экспериментально-клинические данные, позволяющие оценить “силу” действия самых различных фармакологических препаратов (допинговой и недопинговой структу-

ры), а также других неспецифических воздействий на организм спортсмена, получены в результате анализа обследования тысяч спортсменов и десятков тысяч экспериментальных животных.

По мере эволюции всего живого, появляются произвольные формы движения, которые управляются самим организмом и нуждаются в автономных источниках энергии.

*Движение формируется в мозгу, а реализуется на периферии, что подразумевает неразрывное единство многоступенчатой системы регуляции в управлении движением, а также энергообеспечения, доставки продуктов метаболизма к работающим мышцам, освобождения от отработанных веществ и их элиминация из организма. Именно эта многоступенчатая система и служит объектом действия (точкой приложения) фармакологических препаратов, которые являются средствами, корригирующими ее функциональное состояние.*

Как видно из таблицы 1.11, прирост работоспособности уменьшается как между тренированными мышами и крысами, так и в зависимости от квалификации тренированных спортсменов.

Изучение фактической эффективности действия биологически активных веществ на спортивную работоспособность включает ряд стадий, которые следуют одна за другой и могут служить показателем перспективности практического применения того или иного препарата в спортивной, военной и космической медицине, поскольку выявлен ряд показателей, которые с очевидностью свидетельствуют о том, следует ли продолжать дальнейшие, иногда дорогостоящие, исследования. Это прежде всего:

- исключение приема допинга перед исследованием;
- антропометрические измерения структуры и массы тела;

ТАБЛИЦА 1 11 — Соотношение прироста работоспособности спортсменов различной квалификации и экспериментальных животных в тесте «бег на тредбане со ступенчатоповышающейся физической нагрузкой “до отказа”», %

Мыши	Крысы	Лица, занимающиеся оздоровительной физической культурой	Кандидаты в мастера спорта	Мастера спорта международного класса	Оценка результата
400	357,0	163,0	6,0	1,30	Очень хорошо
300	185,0	49,0	4Д	0,90	Хорошо
200	132,7	28,5	2,1	0,80	Удовлетворительно
100	86,2	18,3	1,2	0,70	Слабый эффект
10	5,7	9,3	0,3	0,01	Эффекта практически нет

Примечание. Таблица составлена на основании анализа архивных материалов, полученных в течение 24-летних наблюдений за спортсменами различной квалификации и животными.



- тип питания с преобладанием или недостатком тех или иных ингредиентов (в спорте этому уделяется особое внимание);

- видовые и половые различия (поэтому в спорте проводится не только допинговый, но и половой контроль) как у людей, так и у животных;

- генетическая предрасположенность к выполнению той или иной работы: скоростной, силовой, на выносливость, координацию, психической устойчивости в зависимости от преобладания быстро- или медленносокращающихся мышечных волокон в структуре мышц — чемпионами мира по выносливости (стайеры) являются перелетные птицы, особенно гуси, которые могут преодолеть расстояние более 2500 км, а лучшими спринтерами являются гепарды, которые в течение нескольких секунд могут развить скорость более  $110 \text{ км} \cdot \text{ч}^{-1}$ ;

- тип нервной и гормональной систем, определяющий предпочтение той или иной спортивной деятельности (отсюда и создана классификация родственных видов спорта);

- резервные и наличные возможности коры надпочечников (освобождение кортизола, соотношения СТГ — кортизол);

- другие гормональные системы: АКТГ — кора надпочечников, гипофиз—гонады и иные гипоталамо-гипофизарные системы регуляции, детерминирующие интенсивность метаболических процессов СТГ, ТТГ, инсулин, эритропоэтин и др.;

- фармакокинетические особенности (в связи с более интенсивной метаболической биотрансформацией лекарств цитохромами P-450 и др.) протекают в десятки раз активнее, поэтому длительность и сила эффекта лекарственных веществ существенно отличаются (ряд тренеров и врачей ошибочно полагают, что, воздействуя на системы биотрансформации, можно, с одной стороны, удлинить эффекты допинговых средств, если это необходимо, а с другой — наоборот, ускорить процесс элиминации допинговых компонентов и их метаболитов из организма спортсмена, чтобы они не были обнаружены в моче); именно с этой целью применяют мочегонные, а также маскирующие средства, последние чаще всего представляют собой полициклические соединения, которые при хромато-масс-спектрометрических исследованиях затрудняют процесс идентификации характеристических пиков примененного допинга; однако в большинстве случаев это самообман, что подтверждается многочисленными допинговыми скандалами;

- фармакодинамические характеристики (величины эффективных применяемых доз, которые обычно выше, чем фармакопейные);

- фармакогенетические параметры у генетически одаренных субъектов (спортсменов высокой квалификации) могут суммироваться или нивелироваться (индивидуальной чувствительностью, системами метаболизма, что может быть причиной парадоксальных или ультрапарадоксальных реакций). Так, эффект амфетаминов далеко не во всех случаях может быть только психостимулирующим, что является классическими примерами военных времен, когда врачи в сотнях случаев констатировали парадоксальные эффекты для этой группы лекарственных веществ.

Таким образом, очевидно, прирост работоспособности спортсменов обратно пропорционально зависит от их спортивной квалификации. Это, скорее всего, определяется степенью адаптации каждого из них к доведенным до предела границам адаптации к физической нагрузке в каждом конкретном виде спорта.

Не следует ожидать от спортсмена высокой квалификации резкого прироста работоспособности от любого педагогического приема или вновь изобретенного допинга.

Из приведенного выше следует, что заключение о фактической эффективности лекарственного средства может быть объективным при проведении до исследования и после него допинговой экспертизы методом хромато-масс-спектрометрии повышенной разрешающей способности на наличие или отсутствие психостимуляторов, анаболических стероидов, гормонов пептидной структуры и других препаратов, запрещенных Медицинской комиссией МОК. Названные группы препаратов могут принудительно повышать работоспособность спортсменов и, таким образом, влиять на конечный результат исследования.

### **Виды спорта и физические нагрузки**

Все виды физической деятельности подразделяются по величине нагрузки, среди которых различают большие (предельные), значительные (околопредельные), средние и малые. Перечисленные степени интенсивности нагрузок соответствуют разным уровням спортивной квалификации: спортсмены экстракласса (олимпийские чемпионы и чемпионы мира), мастера спорта международного класса, мастера спорта, разрядники, далее — лица, занимающиеся и не занимающиеся физической культурой и, наконец, те, кто прибегает к лечебной физкультуре с целью



реабилитации тех или иных функций организма с помощью дозированной двигательной активности. Однако на каждом уровне имеются пределы своих возможностей, ограничивающие физическую работоспособность человека. Следует иметь в виду, что факторы, лимитирующие работоспособность, зависят от вида физической деятельности, которая может быть подразделена в соответствии с классификацией видов спорта на шесть основных групп.

**1. Циклические виды спорта** (беговые дисциплины легкой атлетики, плавание, лыжные гонки, велосипедный спорт, шорт-трек, скоростной бег на коньках, гребля академическая и на байдарках и каноэ и др.). Они требуют преимущественного проявления выносливости, поскольку предполагают многократное повторение стереотипных циклов движений. Эти виды деятельности вызывают расходование большого количества энергии.

**2. Скоростно-силовые виды спорта** (все легкоатлетические прыжки и спринтерские дистанции, метания, тяжелая атлетика и др.). Отличительная особенность этих видов — взрывная, короткая по времени и очень интенсивная физическая деятельность. В большинстве случаев скоростные способности зависят от генетических детерминант и мало поддаются как тренировке, так и влиянию лекарственных средств.

**3. Спортивные единоборства** (фехтование, все виды борьбы, бокс, восточные единоборства и др.). Характерной чертой расходования энергии при единоборствах является непостоянный, циклический уровень физических нагрузок, зависящих от конкретных условий соперничества и достигающих иногда очень высокой интенсивности.

**4. Спортивные игры** (хоккей, футбол и др.). Они характеризуются постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха (в моменты, когда спортсмены не задействованы непосредственно в игровых эпизодах). При этом помимо выносливости, большое значение имеют координация движений и психическая устойчивость.

**5. Сложнокоординационные виды спорта** (фигурное катание, катание на коньках, парусный спорт, конный спорт, фристайл, гребной слалом, гимнастика, прыжки в воду, стрельба).

Сложнокоординационные виды спорта основаны на тончайших элементах движения, что требует значительной выдержки и внимания. При этом физические нагрузки варьируют в широких пределах. Например, чтобы сделать сложный прыжок, требуется большая взрывная сила, а при

стрельбе необходимо уметь сконцентрировать внимание и уменьшить тремор.

**6. Многоборья и комбинированные виды спорта** (современное пятиборье, легкоатлетическое десяти- и семиборье, триатлон, биатлон и др.). Для данной категории видов спорта характерна комбинированная структура движений, в которых сочетается работа циклического и ациклического характера.

В соответствии с другими классификациями, выделяют группы видов спорта, в которых деятельность спортсменов носит характер абстрактно-композиционного мышления (шашки, шахматы). Такие виды спорта требуют особого подхода при восстановлении и поддержании как интеллектуального уровня, так и физической формы.

Двигательные (физические) качества спортсменов, специализирующихся в видах спорта разной направленности, подразделяются на скоростные способности, гибкость, силу, координационные способности и выносливость.

Под скоростными способностями спортсмена понимают комплекс функциональных свойств, обеспечивающих выполнение двигательных действий в минимальное время. Различают элементарные и комплексные формы проявления скоростных способностей.

Элементарные формы проявляются в латентном времени простых и сложных двигательных реакций, скорости выполнения отдельного движения при незначительном внешнем сопротивлении, частоте движений.

Комплексные формы проявления скоростных способностей в сложных двигательных актах, характерных для тренировочной и соревновательной деятельности в различных видах спорта, обеспечиваются элементарными формами проявления быстроты в различных сочетаниях и в совокупности с другими двигательными качествами и техническими навыками.

**Гибкость** — морфофункциональные свойства аппарата движения и опоры, определяющие амплитуду движения спортсмена. Термин "гибкость" более приемлем для оценки суммарной подвижности в суставах всего тела. Когда речь идет об отдельных суставах, правильнее говорить об их подвижности (подвижность в голеностопных суставах, подвижность в плечевых суставах и др.).

Различают активную и пассивную гибкость. Активная гибкость — это способность выполнять движения с большой амплитудой за счет активности групп мышц, окружающих соответствующий сустав. Пассивная гибкость — способность



к достижению наивысшей амплитуды движений в результате действия внешних сил. Показатели пассивной гибкости всегда выше показателей активной гибкости.

Под *силой* человека следует понимать его способность преодолевать сопротивление или противодействовать ему за счет деятельности мышц.

Сила может проявляться при изометрическом (статическом) режиме работы мышц, когда при напряжении они не изменяют своей длины, и при изотоническом (динамическом) режиме, когда напряжение связано с изменением длины мышц. В изотоническом режиме выделяют два варианта: концентрический (преодолевающий), при котором сопротивление преодолевается за счет напряжения мышц при уменьшении их длины, и эксцентрический (уступающий), когда осуществляется противодействие сопротивлению при одновременном растяжении, увеличении длины мышц.

Выделяют такие основные виды силовых качеств: максимальную силу, скоростную силу и силовую выносливость.

Под *максимальной силой* следует понимать наивысшие возможности, которые спортсмен способен проявить при максимальном произвольном мышечном сокращении. Уровень максимальной силы проявляется в величине внешних сопротивлений, которые спортсмен преодолевает или нейтрализует при полной произвольной мобилизации возможностей нервно-мышечной системы. Максимальную силу человека не следует отождествлять с абсолютной силой, которая отражает резервные возможности нервно-мышечной системы. Как показывают исследования, эти возможности не могут полностью проявляться даже при предельной волевой стимуляции, а могут быть обнаружены лишь в условиях специальных внешних воздействий (электростимуляция мышц, принудительное растягивание предельно сокращенной мускулатуры). Максимальная сила во многом определяет спортивный результат в таких видах спорта, как тяжелая атлетика, легкоатлетические метания, прыжки и спринтерский бег, различные виды борьбы, спортивная гимнастика. Достаточно велика роль максимальной силы в спринтерском плавании, гребле, конькобежном спорте, некоторых спортивных играх.

*Скоростная сила* — это способность нервно-мышечной системы к мобилизации функционального потенциала для достижения высоких показателей в максимально короткое время. Решающее влияние скоростная сила оказывает на

результаты в спринтерском беге, спринтерском плавании (50 м), велоспорте (трек, спринт и гит на 1000 м с места), конькобежном спринте (500 м), фехтовании, легкоатлетических прыжках, различных видах борьбы, боксе. Скоростную силу следует дифференцировать в зависимости от величины проявлений силы в двигательных действиях, предъявляющих различные требования к скоростно-силовым возможностям спортсмена. Скоростную силу, проявляемую в условиях достаточно больших сопротивлений, принято определять как взрывную силу, а силу, проявляемую в условиях противодействия относительно небольшим и средним сопротивлениям с высокой начальной скоростью, принято считать стартовой силой. Взрывная сила может оказаться решающей при выполнении эффективного старта в спринтерском беге или плавании, а стартовая сила — при выполнении ударов в бадминтоне, боксе, уколах в фехтовании и др.

*Силовая выносливость* — это способность длительное время поддерживать достаточно высокие силовые показатели. Уровень силовой выносливости проявляется в способности спортсмена преодолевать утомление, в достижении большого количества повторений движений или продолжительного приложения силы в условиях противодействия внешнему сопротивлению. Силовая выносливость является одним из важнейших качеств, определяющих результат во многих видах соревнований циклических видов спорта. Велико значение этого качества и в гимнастике, различных видах борьбы, горнолыжном спорте.

В структуре координационных способностей спортсмена, прежде всего, следует выделять восприятие и анализ собственных движений, наличие образов, динамических, временных и пространственных характеристик движений собственного тела и различных его частей в их сложном взаимодействии, понимание поставленной двигательной задачи, формирование плана и конкретного способа выполнения движения. При всех этих составляющих может быть обеспечена эффективная эффекторная импульсация мышц и мышечных групп, которые необходимо привлечь к высокоэффективному с точки зрения координации выполнению движения. Важным фактором, определяющим уровень координации, является также оперативный контроль характеристик выполняемых движений и обработка его результатов. В этом механизме особую роль играет точность афферентных импульсов, поступающих от рецепторов мышц, сухожилий, связок, суставных



хрящей, а также зрительного и вестибулярного анализаторов, эффективность их обработки центральной нервной системой.

Рассматривая мышечно-суставную чувствительность как важнейшую предпосылку эффективности афферентной импульсации, следует отметить избирательность ее формирования в строгом соответствии со спецификой видов спорта, техническим арсеналом конкретного спортсмена.

Уровень координационных способностей во многом зависит от моторной (двигательной) памяти — свойства ЦНС запоминать движения и воспроизводить их в случае необходимости. Важным фактором, предопределяющим уровень координационных способностей, является эффективная внутри- и межмышечная координация. Способность быстро активизировать необходимое количество двигательных единиц, обеспечить оптимальное взаимодействие мышц-синергистов и мышц-антагонистов, быстрый и эффективный переход от напряжения мышц к их расслаблению присущи квалифицированным спортсменам, отличающимся высоким уровнем координационных способностей.

Важнейшим элементом координационных способностей спортсмена является совершенство механизма нервно-мышечной передачи импульсов, предусматривающее возможность повышения импульсации мотонейронов, рекрутирование дополнительных мотонейронов — в одних случаях, снижение импульсации мотонейронов, сокращение количества мотонейронов, посылающих импульсы — в других.

Выносливость — это способность к эффективному выполнению упражнения, преодолевая развивающееся утомление. В самой общей форме утомление характеризуют как обратимое нарушение физиологического и биохимического гомеостаза, которое компенсируется в посленагрузочном периоде.

Выносливость измеряется временем и напрямую зависит от интенсивности выполняемой нагрузки. Уровень развития выносливости обуславливается энергетическим потенциалом организма спортсменов и его соответствия требованиям вида спорта. Выносливость подразделяют на общую и специальную, тренировочную и соревновательную, локальную, региональную и глобальную, аэробную и анаэробную, алактатную и лактатную, мышечную и вегетативную, сенсорную и эмоциональную, статическую и динамическую, скоростную и силовую. Специфика развития выносли-

вости в виде спорта должна исходить из анализа факторов, ограничивающих уровень проявления этого качества в соревновательной деятельности с учетом требований к регуляторным и исполнительным органам.

В спортивной физиологии термин “выносливость” включает два отдельных, но взаимосвязанных понятия — мышечную и кардиореспираторную выносливость, значение каждой из которых в различных видах спорта неодинаково.

Мышечная выносливость особенно характерна для бегунов. Она выражается в способности отдельной мышцы или группы мышц выдерживать нагрузку в течение длительного времени — повторяющуюся (бег) или статическую (тяжелая атлетика, борьба). При этом мышечная деятельность может быть ритмичной или повторяющейся (бокс) или статической (борьба). Мышечная выносливость тесно связана с мышечной силой, анаэробной и аэробной производительностью. Исследовать мышечную выносливость можно как в статике, так и в динамике, используя свободные отягощения и изокINETические приборы в стендовом эксперименте. Показателем статической выносливости является время, в течение которого спортсмен может удерживать определенную массу, и его связывают с абсолютной силой мышц. Показателем динамической выносливости является число повторений, выполненных с определенным сопротивлением за определенное время. Скоростно-силовую выносливость рук оценивают по выполнению пятиминутной предельной мышечной работы. Регистрируемые показатели позволяют рассчитать механическую мощность работы и мощность однократного движения.

Кардиореспираторная выносливость связана со способностью организма выдерживать длительную циклическую нагрузку и характеризует возможности всего организма в целом. Этот тип выносливости характерен для бегунов, велосипедистов, пловцов, преодолевающих длинные дистанции с относительно высокой скоростью. Кардиореспираторная выносливость зависит от развития и функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем и характеризуется аэробными возможностями организма. При нагрузочном тестировании данного вида выносливости используют непрерывную, ступенеобразно повышающуюся нагрузку без интервалов отдыха, при которой кардиореспираторные показатели достигают устойчивого состояния в каждой ступени. Для проведения тестов в условиях стендового эксперимента используют велоэргометр или тредбан.



С учетом приведенного выше были разработаны пробы с сердечно-сосудистыми препаратами и дана оценка проб, влияющих на кардиореспираторную выносливость (Карпман и соавт., 1983). Эти средства влияют на проводимость (КСI, амилнитрит) импульсов в пучках Гисса, на коронарные сосуды и вегетативную нервную систему (атропин, анаприлин, индерал). Эти данные приведены в таблице 1.12.

По принципу фармакологического тестирования указанные пробы принято делить на нагрузочные и пробы выключения. К нагрузочным относят пробы, в которых применяемый фармакологический препарат оказывает стимулирующее действие на исследуемый физиологический или патофизиологический механизм.

В различных видах спорта выносливость определяют одни и те же физиологические и биохимические механизмы, которые необходимо анализировать при исследовании отдельных видов

спортивных нагрузок и влияния на их переносимость различных лекарственных средств. Используемые на практике тестовые процедуры должны обеспечивать оценку показателей выносливости (работоспособности) и биоэнергетических возможностей спортсмена в стандартных условиях лабораторного эксперимента и количественно оценить степень реализации этих показателей в специфических условиях соревнования по отдельным видам спорта. В практике контроля за развитием выносливости спортсменов в настоящее время широкое распространение получили стандартизованные эргометрические испытания, позволяющие получить количественные оценки работоспособности или мощности, аэробных и анаэробных возможностей.

Наряду с регистрацией эргометрических показателей выносливости важное значение при избирательной оценке отдельных компонентов этого качества имеют прямые измерения биоэнергетических параметров мощности, емкости

ТАБЛИЦА 1.12 — Пробы с фармакологическими маркерами

Метод тестирования	Цель и результаты теста	Принципиальная схема фармакологической коррекции
Проба с калия хлоридом	Проба заключается в приеме KCl (из расчета 1 г на 10 кг массы тела), растворенного в 100 г воды, через 1—2 ч после еды (во избежание диспепсических расстройств); ЭКГ в 12 отведениях регистрируют до приема препарата и через каждые 30 мин после приема в течение 2 ч. Наиболее выраженный эффект обычно наблюдается через 60—90 мин	Результаты пробы считают положительными при полном или частичном восстановлении отрицательных зубцов Т на исходной ЭКГ. При отсутствии такой положительной реакции или даже при углублении негативных зубцов результаты пробы рассматривают как отрицательные
Атропиновая проба	Специфическое действие атропина может способствовать уточнению природы нарушений сердечного ритма и проводимости, вызванных повышением центрального тонуса блуждающего нерва (т. е. изменением регулирующего влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) либо связанных с патологическими поражениями миокарда, его специализированной ткани. Перед началом исследования записывают исходную ЭКГ. Затем вводят подкожно 1—2 мл 0,1 %-го раствора атропина. Для контроля за действием препарата повторное ЭКГ регистрируют на 5, 15, 30 и 60-й мин после инъекции	Введение атропина вызывает учащение сердечного ритма, укорочение интервала R—Q, повышение амплитуды зубцов R, снижение либо увеличение амплитуды зубцов Т ЭКГ. Результаты атропиновой пробы дают определенную информацию об особенностях нервной регуляции сердечной деятельности
Проба с обзиданом (анаприлином)	После регистрации исходной ЭКГ в 12 классических отведениях обследуемый принимает внутрь 40 мг анаприлина (или обзидана, или индерала), свободно отдыхает под визуальным контролем медицинского персонала. Повторную ЭКГ записывают через 30, 60, 90 мин после приема препарата	Результаты пробы рассматривают как положительные — при стабильном рисунке или углублении инвертированных зубцов Т. При положительных результатах пробы у спортсменов с дистрофией миокарда скорее можно говорить об обратимости изменений ЭКГ
Проба с амилнитритом	Пробу с амилнитритом в спортивной медицине используют для дифференциальной диагностики сердечных шумов. Занятия различными видами спорта, для которых характерна мышечная работа динамического или статического характера, предъявляют повышенные требования к сердечно-сосудистой системе. Спортсмен вдыхает пары амилнитрита с ватного или марлевого тампона, смоченного 3—5 каплями препарата, в течение 15—30 с. Обычно этого времени бывает достаточно для наступления четкой реакции	При оценке результатов пробы с амилнитритом обращают внимание на амплитуду систолического и диастолического шума, фиксируемого на фонокардиограмме, и на то, есть ли у спортсмена патология сердечно-сосудистой системы

Примечание В случае применения ДД обязательно должны учитываться эффекты фармакологических маркеров



и эффективности аэробных и анаэробных возможностей. Как известно, функциональные возможности спортсмена зависят в значительной степени от его аэробной и анаэробной производительности. Аэробная производительность определяется целым рядом факторов, которые способствуют, в конечном счете, наиболее быстрой доставке кислорода тканям и его эффективному использованию. Основной показатель эффективности кардиореспираторной системы — максимальное потребление кислорода (МПК или  $\dot{V}O_{2max}$ ) — наибольшее количество кислорода, которое человек способен потреблять в течение одной минуты или максимальная интенсивность его утилизации в случае предельной изнурительной нагрузки.

При напряженной мышечной деятельности на определенном этапе наступает несоответствие между потребностью в кислороде работающих мышц и его доставкой. В этих условиях активируются бескислородные (анаэробные) пути энергообеспечения. Накопление недоокисленных продуктов обмена (метаболиты углеводного и липидного обмена) приводит к нарушению кислотно-основного состояния крови, снижению емкости буферных оснований и рН крови. Устранение кислых метаболитов связано с повышенным потреблением кислорода в восстановительном периоде. Эта излишняя, по сравнению с уровнем покоя, величина потребления кислорода называется общим кислородным долгом (КД), поэтому величина КД определяется количеством метаболитов анаэробного обмена. Анаэробная производительность спортсмена зависит как от возможности тканевых систем к энергообразованию в условиях гипоксии, так и от способности спортсмена продолжать работу при критических изменениях рН внутренней среды организма. Из наиболее валидных физиологических и биохимических показателей, служащих оценками мощности, емкости и эффективности аэробных и анаэробных процессов, прежде всего следует указать на прямые измерения МПК, КД, максимума накопления молочной кислоты в крови, наибольшего сдвига рН крови.

### **Факторы, лимитирующие спортивную работоспособность**

Факторов, лимитирующих работоспособность человека, очень много. Среди них могут быть следующие.

1. Генетически обусловленные врожденные изменения — атрофия нейромышечного аппарата, описанная неврологами как тяжелая патология. Такие больные не могут быть спортсменами.

2. Приобретенный характер распространен гораздо шире (изменения метаболизма, нервной или эндокринной регуляции обмена веществ) в результате экстремальной физической нагрузки.

Наша точка зрения, связанная с возможностями коррекции факторов, лимитирующих спортивную работоспособность с помощью биологически активных веществ (как лекарственных, так и биологически активных добавок к пище), охватывает большое их количество. Среди основных факторов, лимитирующих спортивную работоспособность, следует выделить:

- биоэнергетические (анаэробные и аэробные) возможности спортсмена;
- нейромышечные (мышечная сила и техника выполнения упражнений);
- психологические (мотивация и тактика ведения спортивного состязания).

Следует отметить, что еще не выработаны общепринятые критерии для определения понятия "фактор, лимитирующий работоспособность". Вместе с тем биохимические и физиологические исследования последних лет, посвященные изучению зависимости функции мышечной системы от эндогенных сдвигов в организме, показали, что этот фактор должен удовлетворять трем условиям, при констатации которых можно с уверенностью считать, что имеют место причинно-следственные взаимоотношения.

• При наличии лимитирующего фактора снижается физическая работоспособность вплоть до ее полного отсутствия. Таким может быть недостаток источников энергии для обеспечения сокращения мышц: АТФ, глюкозы, гликогена, ингибция клеточного дыхания и транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, работающих мышц, разобщение дыхания и фосфорилирования. Следует обращать внимание и на образование значительного количества продуктов перекисления липидов ненасыщенных жирных кислот в виде свободных радикалов из-за ослабления функции эндогенной антиоксидантной системы, концентрации оксида азота, сдвиги кислотно-основного равновесия и буферной емкости крови, нарушения микроциркуляции, реологических свойств крови, гемокоагуляции и др.

• Восстановление физической работоспособности при нормализации лимитирующего фактора (или измененной функции). Сюда можно отнести углеводное насыщение для углеводного депо, введение раствора аминокислот и белка, липидных смесей; нормализацию сдвигов рН с помощью назначения щелочных препаратов, регуляции



сократительной способности миокарда с целью борьбы с гипоксией и нормализации тканевого дыхания, оптимизация функции эндокринной системы не только гормональными препаратами, но и адаптогенами растительного и животного происхождения, купирование центральных форм усталости при помощи восстановления сниженных функций центральной нервной системы и др. В поддержании высокой работоспособности спортсмена большое значение имеет гормональный контроль, особенно инсулярная система, глюкокортикоидная, соматотропная, тиреоидная, половая и другие функции, поскольку они контролируют практически все виды обмена веществ в организме. Изучая состояние гормонального профиля, можно заранее прогнозировать работоспособность спортсмена и предсказать ожидаемый результат.

• *Наличие методов исследования, с помощью которых можно достоверно выявить фактор, лимитирующий работоспособность.* Это биохимические или физиологические методы, например, определение АТФ, глюкозы, мочевины, лактата, хемилюминесценции, стендовые исследования работоспособности, которые широко апробированы в клинической и спортивной медицине.

В частности, при максимальных нагрузках имеют место значительные сдвиги всех составляющих метаболизма: количество глюкозы может увеличиться до  $8-9 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ , лактата — до  $12-17$  и даже  $18-20 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ , глицерола — до  $0,3-$

$0,4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ , мочевины — до  $3-14 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ; снижается содержание инсулина, накапливается мочевины, нарастает компенсированный метаболический ацидоз, который проявляется снижением рН крови до  $7,1-7,15$  и изменением всех составляющих кислотно-основного равновесия.

При кратковременной работе значительно более выражены изменения кислотно-основного равновесия, содержания лактата и неорганического фосфора, при работе субмаксимальной мощности — гликолиза, при длительной работе — анаэробного пути ресинтеза АТФ, содержания глюкозы и др.

По данным Н. И. Волкова с соавторами (2000), основные параметры, характеризующие процесс восстановления, таковы: восстановление кислородных запасов в организме происходит в течение  $10-15$  с, алактатных анаэробных резервов в мышцах за  $2-5$  мин, оплата алактатного кислородного долга в течение  $3-5$  мин, устранение молочной кислоты за  $0,5-1,5$  ч, ресинтез внутримышечных запасов и восстановление гликогена в печени за  $12-48$  ч, усиление индуктивного синтеза ферментных и структурных белков в течение  $12-72$  ч.

Основные факторы, лимитирующие физическую работоспособность человека, представлены в таблице 1.13.

Как видно из этой таблицы, к факторам, лимитирующим работоспособность спортсменов, относятся самые различные органические и функ-

ТАБЛИЦА 1.13 — Факторы, лимитирующие работоспособность человека, и принципы фармакологической коррекции

Факторы, лимитирующие работоспособность	Механизмы снижения работоспособности	Физическая работоспособность. Средства для коррекции
Поражение опорно-двигательного аппарата (требует специализированного лечения в стационаре)	Спортивная травма. Ограничена функция опорно-двигательного аппарата и сократительной способности мышц	Полностью отсутствует или временно снижена Хирургические, бальнеологические и фармакологические (противовоспалительные средства, хондропротекторы) воздействия
Угнетение центральной и периферической нервной систем	Центральная усталость, снижение условно-рефлекторной деятельности, скорости формирования упражнений	Резко снижена. Адаптогены, ноотропы, витамины
Недостаточное функционирование эндокринной системы	Изменение соотношений эндогенных СТГ, кортизола, тестостерона, наличных и резервных возможностей коры надпочечников. Дисбаланс метаболизма (углеводов, белков, жиров, иммуноглобулинов, воды, электролитов и др.)	Ограничена Витамины, антиоксиданты, спецпитание
Снижение функции сердечно-сосудистой системы, нарушение ритма сердца, микроциркуляции в мелких венечных сосудах, сократительной способности миокарда, тонуса периферических сосудов (при перенапряжениях, перетренировках)	Уменьшение кровотока, транспорта кислорода (гипоксия) и питательных веществ к работающим мышцам	Отсутствует или снижена. Кардиопротекторы (инозин, креатинфосфат, трифосфаденин), антиаритмические средства, продукты пчеловодства и др



Продолжение таблицы 1.13

Факторы, лимитирующие работоспособность	Механизмы снижения работоспособности	Физическая работоспособность. Средства для коррекции
Ослабление функции дыхания (при чрезмерных физических напряжениях)	Недостаток кислорода в крови и тканях (гипоксия)	Снижена. Дыхательные analeптики недопинговой структуры (аммиак), антигипоксанта (гипоксен, цитохром С), антиоксиданты (витамин Е и др.), адаптогены
Нарушение микроциркуляции	Снижение кровоснабжения интенсивно работающих мышц, тканевая гипоксия	Резко снижена Антиагреганты, спазмолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы и аденозиновых рецепторов
Изменение реологических свойств и свертываемости крови	Снижение скорости кровотока вплоть до стаза при микротромбообразовании, гиперкоагуляции, тромбоэмболические состояния	Существенно снижена. Антикоагулянты прямого и непрямого действия, фибринолитические препараты. Спазмолитики, ноотропы
Сдвиги кислотно-основного равновесия в кислую сторону	Изменение буферной емкости крови, ацидоз	Умеренно снижена. Препараты, сдвигающие рН в сторону оснований (бикарбонат натрия). Щелочные минеральные воды
Снижение энергообеспечения мышц	Недостаток гликогена, АТФ, креатинфосфата, L-карнитина, липидов, протеинов	Существенно снижена Углеводное насыщение, L-карнитин, продукты пчеловодства, ППБЦ
Функциональная недостаточность витаминов, микроэлементов, электролитов, воды (дегидратация)	В результате высоких физических нагрузок имеет место снижение концентрации жир- и водорастворимых витаминов, электролитов, микроэлементов и воды (особенно в марафоне)	Снижена. Витамины и их комплексы с электролитами и микроэлементами, адаптогены, средства на основе левзеи и трибулуса
Ингибирование клеточного дыхания в работающих мышцах	Нарушение транспорта электронов в дыхательной цепи, синтеза макроэргов, разобщение дыхания и фосфорилирования	Снижена. Адаптогены, жир- и водорастворимые витамины, ноотропы, специализированные напитки
Инициация свободнорадикальных процессов в результате сверхинтенсивных нагрузок и действия прооксидантов	Образование гидроперекисей, токсических продуктов, нарушение функциональной лабильности клеточных мембран и биоэнергетических механизмов	Снижена. Антиоксиданты, антигипоксанта, адаптогены, витамины Е и С
Снижение иммунологической реактивности (клеточного и гуморального иммунитета)	Фактор риска для банальных инфекций, аутоиммунных процессов	Снижена Иммуномодуляторы, комбинированные адаптогены, витамины, биогенные стимуляторы, продукты пчеловодства (прополис, цветочная пыльца)
Снижение функции печени, почек и других органов в результате развития состояния перетренированности	Печеночный болевой синдром, реактивный панкреатит, гипертрофия печени, нарушение экскреторной функции почек и др	Снижена Гепатопротекторы, антиоксиданты, ППБЦ, противовоспалительные средства, антибиотики
Применение фармакологических препаратов, ингибирующих обмен веществ	Нарушение транспорта электронов дыхательной цепи митохондрий, синтез АТФ и креатинфосфата	Снижена Отмена препаратов, снижающих физическую работоспособность, восстановление метаболизма
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	Диспептические явления. Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К	Снижена Препараты из различных групп (антибиотики, сульфаниламиды, препараты пищеварительных ферментов и др.)
Несбалансированное питание спортсменов Несоответствие калорийности пищи энергетическим затратам и пластическим потребностям	Нарушение соотношений основных пищевых ингредиентов, дисбаланс белков, жиров, углеводов, электролитов, микроэлементов и витаминов	Снижена Коррекция питания спортсменов в соответствии с энергетическими затратами и периодом спортивной подготовки

Примечание. Назначение лекарственных средств дополняется педагогическими и психологическими воздействиями, бальнеологическими процедурами, иглоукалываниями, прижиганиями, светомузыкой, ароматерапией и др.



циональные состояния, которые сопровождаются недостаточностью метаболитов, кислорода, изменением кислотно-основного равновесия, снижением реактивности иммунной системы, нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса, сдвигами в системе микроциркуляции и агрегатном состоянии крови. Для правильного подбора фармакологических средств при нарушении тех или иных сторон функционирования организма спортсмена можно пользоваться таблицей 1.13.

Таким образом, любой фармакологический препарат, рекомендуемый врачом, должен соответствовать определенной графе таблицы. Так, антиоксиданты, иммуномодуляторы и макроэргические фосфаты расположены в разных графах. Целесообразно создавать комбинированные препараты, которые влияют одновременно на несколько факторов, лимитирующих работоспособность, а также процессы адаптации и восстановления.

Применение фармакологических средств тесно привязано к периоду, этапу, микро- и макроциклу спортивной подготовки и имеет в связи с этим свою специфику.

Отдельно следует подчеркнуть, что к факторам, лимитирующим работоспособность человека, необходимо отнести "перегрузку" лекарственными средствами как допинговой, так и недопинговой структуры, например антибиотиками и другими препаратами, поэтому часто применяемый в спорте принцип "чем больше фармакологических препаратов, тем лучше" в большинстве случаев не обоснован. Рекомендуется срочная отмена всех "лишних" лекарственных средств, а при токсических осложнениях — применение антагонистов или антидотов. Важным для внимания спортивных работников представляется хроническое отравление как допинговыми, так и недопинговыми средствами, которые были назначены без показаний к применению. Следует также иметь в виду, что даже однократное применение некоторых стимуляторов нервной системы (амфетаминов, сиднофена, сиднокарба, стрихнина, секуренина) почти всегда вызывает вторую фазу — резкое угнетение работоспособности спортсмена, которое может длиться несколько дней.

При введении в организм спортсмена двух и более лекарственных веществ между ними возникает взаимодействие, которое может выражаться в усилении действия друг на друга (суммация или синергизм), ослаблении конечных результатов (фармацевтическая несовместимость — взаимодействие ингредиентов между собой, фармаколо-

гическая несовместимость — антагонизм), сингоантагонизме (одни эффекты потенцируются, а другие ослабляются) и парадоксальной интерференции (один препарат искажает действие другого). Таких примеров в клинической практике насчитывается достаточно много. Врач рассчитывает усилить эффект примененного препарата другим, а может получить противоположный результат.

Некоторые производители ДД стали смешивать в рецептурах все препараты, которые каким-то образом влияют на спортивную работоспособность (все адаптогены, витамины, электролиты, препараты пластического и энергетического действия и др.) и ждут фантастических эффектов. Однако этого не происходит, поскольку действующие начала этих препаратов взаимодействуют между собой со знаками "плюс" и "минус", а конечный результат равен нулю (или близок к нему). И в этом нет ничего необъяснимого. Здравомыслящие фармаколог и врач никогда не будут назначать более пяти препаратов одновременно, так как при их большем количестве оценить конечный результат и вклад каждого препарата не представляется возможным. Это одна сторона вопроса. Другая заключается в заведомом превышении дозировок ДД с расчетом на "авось". Это, в принципе, неверно, так как много — это не значит хорошо. И далее — смеси действующих ингредиентов могут действовать в различных направлениях.

Не рекомендуется введение витаминов в одном растворе, поскольку витамин С является мощным восстановителем и может нейтрализовать витамины  $B_{12}$ , РР и  $B_2$ , а совместное применение витаминов  $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$  нецелесообразно, так как кобальт витамина  $B_{12}$  способствует разрушению других витаминов. Глюкоза при использовании ее со щелочнореагирующими препаратами (анальгин, натрия гидрокарбонат и др.), изониазидом и другими, образует токсические соединения. Всасывание некоторых лекарств в желудке затруднено в результате химических реакций — сульфат железа нарушает всасывание тетрациклинов, в результате образование комплексов, а хлорид кальция с некоторыми органическими и жирными кислотами образует нерастворимый осадок.

Некоторые препараты могут существенно влиять на действие другого лекарства в организме, благодаря их влиянию на гемодинамику, связь с транспортными белками, рецепторами клеток, индукцию метаболизирующих ферментов, канальцевый транспорт, рН мочи и другие параметры. Рекомендуется при изучении нового препарата



не назначать других лекарств и оценить реакцию организма на вводимый препарат, что позволит определить его действующую дозу и оценить эффективность: чем больше назначено препаратов, тем труднее оценить предполагаемый эффект. Особенности фармакогенетического действия учитывают индивидуальную чувствительность организма спортсмена, которая может значительно отличаться от среднестатистического уровня. Лекарственная аллергия и лекарственная болезнь связаны с генетическими сдвигами. Спортсмен высокой квалификации представляет собой уникально одаренный организм, способный выполнять определенные упражнения (по антропологическим, физиологическим, биохимическим, гормональным характеристикам). Таким образом, прогнозирование будущих спортивных результатов с учетом фармакологической коррекции представляется непростой и ответственной задачей.

#### **Фармакологическая поддержка спортсменов**

Фармакология спорта является составной частью клинической фармакологии, но в отличие от нее, как было упомянуто выше, имеет дело с практически здоровыми людьми, за исключением случаев заболевания спортсменов или профессиональной спортивной патологии (анаболический синдром или перенапряжение миокарда, печени, почек, иммунной системы и других органов). В связи с этим следует помнить следующее:

во-первых, перед назначением лекарственного средства спортсмену следует убедиться в том, что в его состав не входят известные допинговые препараты (особенно комбинированные смеси);

во-вторых, необходимо проверить, насколько данные стендовых экспериментов свидетельствуют об эффективности нового препарата;

в-третьих, необходимо определить группы родственных видов спорта, в которых препарат может быть эффективным;

и наконец, следует помнить, что метаболизм и биотрансформация лекарственных веществ в организме спортсмена намного интенсивнее и, следовательно, дозировки, а также длительность и интенсивность действия назначаемых им препаратов значительно отличаются от аналогичных показателей в случае применения тех же препаратов здоровыми и больными людьми, не испытывающими экстремальных физических нагрузок.

Цель фармакологии спорта — научно обоснованное создание и практическое применение биологически активных веществ недопингового

характера для повышения адаптационных возможностей организма спортсмена к физическим нагрузкам, а также для лечения различных профессиональных спортивных патологий. Фармакология спорта рекомендует использование препаратов, которые повышают спортивную работоспособность и ускоряют процессы восстановления в экстремальных условиях (чрезвычайно высокие физические и психические нагрузки, стресс, тренировки в условиях жары, холода, среднегорья и высокогорья, гипоксии, в непривычном климате и часовом поясе и др.).

Повышенная работоспособность констатируется при условии выполнения определенных задач за более короткий интервал времени, проявления больших силовых качеств, психической устойчивости, координации движений и др.

*Пониженная работоспособность* бывает следствием усталости после выполненной интенсивной работы или имеющей место патологии и характеризуется большим временем для ее выполнения, уменьшением силы, психической устойчивости и координации движений вследствие недо восстановления.

*Восстановление работоспособности* — следствие выведения ее на исходный уровень. В отличие от восстановления *суперкомпенсация* представляет собой повышение работоспособности после выполнения работы на уровень, более высокий, чем исходный, в результате педагогических и фармакологических воздействий.

Нередко отмечается снижение эффективности учебно-педагогического процесса в связи с применением большого количества фармакологических препаратов, которые “стирают” в центральной нервной системе создаваемые во время тренировок условно-рефлекторные навыки. Получается, что одной рукой мы тренируем спортсмена, а другой — уничтожаем закрепление созданных эффектов. Отсюда вытекает вывод: необходимо тщательное дозирование как тренировочных воздействий, так и лекарственных восстановительных средств. Это динамическое равновесие должно быть определено для каждого спортсмена индивидуально. Врач команды добивается этого в результате длительных наблюдений за динамикой тренировочного процесса каждого спортсмена.

Естественно, что органические или функциональные нарушения рефлекторной дуги, обеспечивающей физиологию обучения и сокращения мышц, при поражениях головного мозга, мозжечка, спинного мозга и периферической нервной



системы приводят к тяжелейшим патологическим состояниям у спортсменов (это часто случается в неврологической практике).

Адаптация к физической нагрузке подразумевает учет скорости восстановления и повышения физической работоспособности при увеличении объема и интенсивности нагрузок в результате тренировочного процесса. Фармакологические препараты, ускоряющие адаптацию к физической нагрузке и другим экстремальным факторам, называются *адаптогенами*. Сегодня подобных препаратов насчитывается много десятков и они с успехом применяются в классической и спортивной медицине. При этом следует помнить, что использовать адаптогенные фармакологические препараты в каждом конкретном случае необходимо строго в соответствии с показаниями к применению (особенно при назначении завышенных доз), в ином случае ожидаемый от назначения препарата эффект либо не будет получен совсем, либо изменится на противоположный.

#### Диетические добавки (ДД), используемые в спортивной медицине:

1. Лекарственные вещества, зарегистрированные на территории Украины либо другого государства, которые применяются с лечебной и профилактической целью.

2. Диетические добавки к пище (ДД) — композиции натуральных (или идентичных натуральным) биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами.

3. Нутрицевтики — диетические добавки к пище, применяемые для коррекции химического состава пищи человека (дополнительные источники нутриентов: белков, аминокислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон).

4. Парафармацевтики — диетические добавки к пище, применяемые для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем.

5. Эубиотики — диетические добавки к пище, в состав которых входят живые микроорганизмы и (или) их метаболиты, оказывающие нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта (синоним — пробиотики).

6. Продукты повышенной биологической ценности (ППБЦ), которые содержат высокоэнергетические ингредиенты питания, необходимые для обеспечения интенсивной длительной работы спортсменов в анаэробно-аэробном режиме.

7. Пищевые продукты, которые используются для восполнения затраченных ингредиентов, обеспечивающих физиологическое функционирование организма человека.

Самой большой сложностью в практике применения диетических добавок является отсутствие их биологической стандартизации и оценки эффективности. К тому же ряд аннотаций к выпускаемым ДД, к сожалению, содержит информацию, не всегда соответствующую действительности. Это связано отчасти с тем, что в рамках существующего законодательства гораздо проще получить разрешение на применение и коммерческое производство ДД, чем лекарственных препаратов. Лекарственные препараты, применяемые в практике, обязательно должны иметь достоверное подтверждение безвредности и определенного уровня качества, а также доказательства своей эффективности, полученные как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Условия регистрации ДД далеко не так строги. Чем отличаются ДД от фармакологических препаратов? Можно отметить несколько формальных признаков: неустановленная или недостаточно установленная химическая структура; отсутствие данных доклинических и клинических исследований; недостаточное исследование токсичности; отсутствие данных о биотрансформации, транспорте, метаболизме и выведении из организма; как правило, отсутствие информации о побочных эффектах и неизученный механизм действия.

Некоторые производители в погоне за минутной прибылью вводят в рецептуры ДД дополнительные, не указанные в сертификатах, ингредиенты допингового характера (амфетамины, наркотические анальгетики, стероидные анаболики, мочегонные средства и др.). Не секрет, что у ведущих спортсменов возникают проблемы с применением некоторых ДД: обнаруживаются запрещенные в спорте мочегонные средства, анаболики и некоторые другие ингредиенты. Иногда в состав поливитаминовых комплексов входят запрещенные МК МОК лекарственные средства.

В последнее время существует мнение, что именно ДД наиболее перспективны в фармакологии спорта. Несмотря на полученную пользу от их применения при подготовке спортсменов, основная нагрузка — на классических лекарственных



препаратах. Вместе с тем сегодня в Украине производятся ДД спортивной направленности линий "Энергомакс" и "Ванситон", эффективность которых доказана стендовыми испытаниями. Продукты этих линий успешно используются в практике подготовки спортсменов высокой квалификации. Более подробную информацию о них можно найти в соответствующем разделе учебника.

В любом случае, прежде чем рекомендовать спортсмену применение тех или иных ДД, следует убедиться в наличии всех документов, подтверждающих достоверность предоставляемой информации.

В общих чертах, основные фармакологические препараты и ДД, применяемые в спорте высших достижений, приведены в таблице 1.14.

ТАБЛИЦА 1 14 — Основные группы ЛС, применяемые на этапах подготовки спортсменов

Номер группы	Фармакологическая группа	Фармакологические препараты и диетические добавки
1	Общетонизирующие средства, адаптогены	Женьшень обыкновенный, родиола розовая (золотой корень), аралия манчжурская, заманиха (эхинопанакс высокий), левзея сафлоровидная (маралий корень), элеутерококк колючий, лимонник китайский, *РУС ОЛИМПИК (Россия, БАД), *аливит (препарат, содержащий цветочную пыльцу), *элтон, *леветон, *фитотон, *адаптон, пантокрин, цыгапан, экстракт алоэ жидкий, солкосерил, актовегин мумие, масло облепиховое, масло шиповника
2	Ноотропы метаболического действия Нейропротекторы	Аминолон (гаммалон), гинкго билоба и препараты на его основе (мемоплант, билобил, танакан и др.), фезам, глицин, церебролизин, пикамилон, *лигам, актовегин, ноотропил (пирацетам), энцефабол, фенибут, натрия оксипутират, *нейробутал, пантогам Ацетил-L-карнитин (карнитин), фосфатидилсерин, пентоксифиллин, винпоцетин (винкамин, ницерголин, винконат), нимодипин (циннаризин, флунаризин), мексидол и другие антиоксиданты (дибунол, *эксифон, *тирилазида месилат, *пиритинол, *меклофеноксат, атеровит, токоферола ацетат), глицин, *биотредин
3	Актопротекторы	Оптимайзер, бемитил (*бемактор), антихот, *томерзол, АТФ-ЛОНГ
4	Антигипоксанты	*Олифен (гипоксен), цитомак (цитохром С), мексидол, *мексикор, кардонат, реамберин, лимонтар, мелатонин, кверцетин, корвитин
5	Антиоксиданты	Церулоплазмин, дибунол (ионол), токоферола ацетат, *эпадол, эссенциале форте, липин, янтарин, глутаминовая кислота, актовегин, кртал, витам, кардиоплант, *эксифон, *тирилазида месилат, *пиритинол, *меклофеноксат, атеровит, *TAD-600 (Tationine), *биотада, *эпарг्रेसивит
6	Витамины	Витамины группы А и В, витамин С, витамин Д, витамин Е, кальция пантотенат, кислота фолиевая, кислота никотиновая и никотинамид (витамин РР), рутин и аскорутин
	Минералы	*Биомарганец, *цинкас и цинкас-форте, цинктерал, *биоцинк, цинкит, *цинкуприн ол и *цинкуприн форте, *биомедь, *олигогал селен, селен-актив, триовит, *селенохел, *оксиктекс, *асмаг форте, *биомагни, магне В <sub>6</sub> , магнесол, *магнерот, *хромохел, хрома пиколинат, сорбифер дурулекс, *мальтофер, тардиферон, ферро-фольгамма, *биокалий, *калий-нормин, кальция глюконат, кальция лактат, витрум кальций +, витамин D <sub>3</sub> , кальций-Д <sub>3</sub> никомед, кальций-сандоз форте, *йод-актив
	Витаминные комплексы	Биовиталь, Ван-э-дэй максимум, витамиаунт для женщин и витамиаунт для мужчин, витамиакс плюс с антиоксидантами, витамин-15 Солко, виталюкс, витрум и витрум плюс, гериавит фарматон, гериамин, глутамевит, квадевит, *гумет-Р, дуовит, ипкавит-М, *эпаргресивит
	Витаминно-минеральные комплексы	Каль-с-вита, капли Береша плюс, *Кобидек Н, Матерна, мистермин, мультибионта плюс кальций и магний, мультибионта Юниор, нутрисан, Ол-Амин олиговит, Педивит форте, пленил, поливит гериатрик, супрадин Рош, триовит, уолш поливит для взрослых, упсавит мультивитамин, фенюльс, ферровитал, ферромакс, ферро-фольгамма, центрум, Эндур VM, юникап М
7	Иммуномодуляторы	Интерферон, лаферон, циклоферон, *пролейкин, левамизол, иммунал, рибомунил, бронхомунал, эхинацея, Т-активин, тимоген
8	Средства пластического действия	Калия оротат, метилурацил, сорбит, фруктоза, аминосол, липофундин, интралипид, инфузолипид, *бодиформ, *детокс+, *лайфлак аминон, альвезин, экдистен и препараты, содержащие экстракт левзеи сафлоровидной (леветон, адаптон) *Dymatize Super amino 4800, *Аминовен Инфан (Aminoven Infan), рибоксин (*Inosie-F), "Энергомакс Трибулус", *Трибестерон 1500 (*TribeSterone 1500), *Бемитил Антихот "Энергомакс Карнимин" "Энергомакс Пантоган", *СинтраЕС (*SyntraEC), Макс-Амино, аминокислоты (США, ДД)
9	Макроэррги	*Езафосфина (Esafosfina Италия Biomedica Foscamia препарат), *Реполар (Repolar, Италия, "Biomedica Foscamia", ДД), *димефосфон, *фосфаден (аденозинмонофосфат, Adenil, Fosfostimol), неотон (фосфокреатин, Neoton), АТФ-ЛОНГ



Номер группы	Фармакологическая группа	Фармакологические препараты и диетические добавки
	Другие средства энергетического действия	L-Карнитин (а также *элькар® и *карнифит®, представляющие собой соответственно 20 % и 10 %-й растворы L-карнитина), *SWOLE, *NEOVIS (NEOVIS NEOVIS PLUS и NEOVISStres), *Коэнзим Q <sub>10</sub> , *Коэнзим Q10 Super Potency, * "Нитрикс" (Nitrix, фирмы "BSN" и Nitrox II, фирмы "Sci Fit"), *Метоксу-7 ("Methoxy-7"), *Иприфлавон (Ipriflavone), панангин (аспаркам), актовегин форте (солкосерил), милдронат, препараты янтарной кислоты, такие, как ЯнтарИн и ЯнтариИн-Детокс, сукцинат натрия (соль янтарной кислоты; его российские аналоги: *митомит, *янтовит, *энерлит), *изостар (Isostar), *Спид Бустер и Спид Бустер плюс один (Speed Booster), *Серия "Фит Актив" и "Фит Актив с L-карнитином" (Feet Active, Feet Active with L-Karnitine), *Цель Макс (Cell Max), адаптогены растительного и животного происхождения
10	Энтеросорбенты	Атоксил, *аттапульгит, белосорб-П, *Карбэдон® и *Карбэдон®-М, *Панзисорб, Полисорб МП, *Силард, *энсорал, энтеросгель, энтеросорбент
	Другие средства восстановительной направленности	Стимол, антилактат, *азробитин, *секретагог-1, *ЗМА (ZMA)
11	Дезагреганты	Ксантинола никотинат (компламин), пентоксифиллин (агапурин, трентал), кавинтон, липин, инстенон, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол (курантил), *Абциксимаб, *эптифибатид (интегрилин), *тирофибан (агростат), *Ламифибан, *Префолик
	Стимуляторы кроветворения (эритропоэза)	Церулоплазмин, Ритмокор, поливитаминные комплексы; препараты, содержащие железо (сироп алоэ с железом феррофлекс, тардиферон, *фефол-вит, гемофер, *ферамид, Венофер, железа фумарат, фербитол, *ферковен, феррум-лек, *феракрил, *ферлатум, *ферликсид); продукты пчеловодства
12	Гепатотропные препараты	Антраль, галстена, гепабене, гепар композитум, гепатофальк-планта, гептрал, зиксорин, кислота липоевая, легалон, лепротек, силимарин-Нexal®, тиотриазолин, фламин, фосфолип, холагогум, холивер, хофитол, цитрагинин, эссенциале и эссенциале форте

Примечание. \* — Средство в Украине не зарегистрировано

Вместе с тем не все применяемые средства являются одинаково приемлемыми с точки зрения эффективности и отсутствия побочных эффектов. Как свидетельствует практика, наиболее предпочтительными для применения в современной практике спортивной подготовки являются следующие:

1. Общетонизирующие средства и адаптогены — лимонник китайский, имеющий выраженное психостимулирующее действие, средства на основе левзеи сафлоровидной (маралий корень) и "РУС ОЛИМПИК", обладающие анаболическим действием за счет наличия в составе экистероидов; цыгапан, одновременно являющийся источником микроэлементов; солкосерил, имеющий репаративное действие и актовегин, обладающий антигипоксическим эффектом. Средства этой группы практически не имеют противопоказаний, из нежелательных эффектов возможно развитие психомоторного возбуждения (особенно характерно для лимонника китайского), поэтому принимать их желательно в первой половине дня.

2. Ноотропные препараты метаболического действия — гинкго билоба и препараты на его основе (мемоплант, билобил, танакан и др., отличительной чертой которых является выраженное

положительное влияние на мозговое кровообращение, а также прямое антиоксидантное действие); глицин, имеющий седативное действие; фенибут, обладающий седативным и антистрессовым действием; натрия оксипутират, имеющий седативное и снотворное, а при длительном применении — и анаболическое действие; нейробутал (отличительная особенность — улучшение "бойцовских" качеств, повышение агрессивности).

3. Нейпропротекторы, из которых наиболее предпочтительны ацетил-L-карнитин, пентоксифиллин, винпоцетин (винкамин, ницерголин, винконат), мексидол и другие антиоксиданты, прежде всего, дибунол, \*эксифон, \*тирилазида месилат, \*пиритинол.

4. Немногочисленные представители класса актопротекторов — оптимайзер (Украина, ДД, актопротектор экстренного действия), бемитил (\*Бемактор), антихот (является сегодня наиболее эффективным актопротектором накопительного действия), \*томерзол. Бемитил и антихот особенно эффективны на фоне высокоуглеводной диеты и одновременного применения препаратов элеутерококка и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (BCAA);



несовместимы с барбитуратами. В целом лекарственные средства этой группы имеют очень низкую токсичность.

5. Антигипоксанты — \*олифен (гипоксен), цитомак (цитохром С), мексидол (\*мексикор), лимонтар, кверцетин (корвитин).

6. Антиоксиданты, которые являются представителями разных фармакологических групп медикаментозных средств, — церулоплазмин (препарат для внутривенного капельного введения), дибунол (ионол), токоферола ацетат, аевит, \*эпадол, янтарин, \*эксифон, \*тирилазида месилат, \*пиритинол, \*TAD-600 и \*биотад, содержащие в составе восстановленный глутатион, \*эпарг्रेसиовит (в форме раствора для инъекций).

7. Витаминные препараты — витамины группы А и В, витамин С, витамин D, витамин Е, кальция пантотенат, кислота фолиевая, кислота никотиновая и никотинамид (витамин РР), рутин и аскорутин. Витаминные препараты малотоксичны, но следует помнить о том, что возможны токсические эффекты жирорастворимых витаминов (А и D), поэтому нельзя превышать их рекомендованные дозы.

8. Минеральные комплексы — \*биомарганец, \*цинкас и цинкас форте, цинктерал, \*биоцинк, цинкит, \*цинкуприн и \*цинкуприн форте, \*биомедь, \*селенохел, \*окситекс, \*асмаг форте, \*биомангий, магне В<sub>6</sub>, \*магнесол, \*магнерот, \*хромохел, сорбифер дурулекс, мальтофер, тардиферон, ферро-фольгамма, \*биокалий, витрум кальций +, витамин D<sub>3</sub>, кальций-Д<sub>3</sub> никомед, кальций-Сандоз форте, \*йод-актив; среди витаминных комплексов — биовиталь, ван-э-дэй максимум, витамиаунт для женщин и витамиаунт для мужчин, витамин-15, витамин-15 плюс с антиоксидантами, витамин-15 солко, витрум и витрум плюс, дуовит, \*эпарг्रेसиовит. Следует помнить, что некоторые микроэлементы (цинк, марганец, кобальт, медь, железо, никель, селен) при передозировке проявляют токсическое действие, поэтому нельзя превышать рекомендованные дозы. Монопрепараты микроэлементов желательно назначать под контролем содержания соответствующих микроэлементов в крови.

9. Витаминно-минеральные комплексы — каль-с-вита (Швейцария), капли Береша плюс, \*кобидек Н, супрадин Рош, ферро-фольгамма, центрум. При назначении этих средств следует помнить об опасности передозировки жирорастворимых витаминов и некоторых микроэлементов.

10. Иммуномодуляторы — интерферон, лаферон ("Биофарм", Украина) и циклоферон, \*пролейкин, иммунал, рибомунил, бронхомунал, эхинацея, иммунотон, Т-активин.

11. Средства пластического действия — калия оротат, фруктоза, аминесол, липофундин, \*бодиформ, \*детокс+, \*лайфлак, аминон, альвезин, "Рус олимпик", \*"Dymatize Super amino 4800", \*аминовен инфант (*Aminoven Infant*), \*"Синтра-ЕС" (*SyntraEC*), \*Inosie-F (по эффективности превышающий все остальные препараты инозина), "Энергомакс Трибулус", \*"Трибестерон 1500" (*TribeSterone 1500*), \*бемитил, "антихот", "энергомакс карнимин", "энергомакс пантоган", ВССА-Экстра.

12. Макроэрги — \*езафосфина, неотон (фосфокреатин, *Neoton*), \*реполар (*Repolar*), \*фосфаден (аденозинмонофосфат, *Adenil, Fosfostimol*), АТФ-ЛОНГ.

13. Другие средства энергетического действия — L-карнитин (а также \*элькар® и \*карнифит®, представляющие собой соответственно 20 %-й и 10 %-й растворы L-карнитина), \*Swole, \*"Неовис" (*Neovis, Neovis plus* и *Neovistres*), "Коэнзим Q<sub>10</sub>", "Коэнзим Q10 Super Potency", \*"нитрикс" (*Nitrix*, фирмы BSN и Nitrox II, фирмы "Sci Fit"), \*"Метокси-7" (*Methoxy-7*), \*иприфлавон (*Ipriflavone*), милдронат, средства на основе янтарной кислоты, такие, как янтарин и янтариин-детокс, \*изостар (*Isostar*), \*Спид Бустер и Спид Бустер плюс один (*Speed Booster, "Weider"*), \*Серия "Фит Актив" и "Фит Актив с L-карнитином" (*Feet Active, Feet Active with L-Karnitine*), \*Цель Макс (*Cell Max*).

14. Энтеросорбенты — энтеросгель (высокоэффективный энтеросорбент на основе полиоксида кремния), белосорб-П, \*карбэдон® и \*карбэдон®-М, \*энсорал (все четыре препарата — углеродные энтеросорбенты пятого поколения), \*панзисорб (комбинированный препарат углеродного энтеросорбента с пищеварительными ферментами). Противопоказания к применению энтеросорбентов практически отсутствуют, но курс, как правило, не должен превышать двух недель во избежание выведения из организма витаминов и микроэлементов.

15. Средства восстановительной направленности — стимул, \*аэробитин (*Aerobithin*), \*секретагог-1 (*Secretagog one*), \*ЗМА (*ZMA*). Стимул и аэробитин особенно эффективны для спортсменов, специализирующихся в циклических видах спорта, а Секретагог-1 и ЗМА являются эффективными



“ночными” восстановителями. Противопоказания к применению препаратов данной группы практически отсутствуют.

16. Дезагреганты — тиклопидин, клопидогрел, кислота ацетилсалициловая, \*абциксимаб, \*эп-тифибатид (интегрилин), \*тирофибан (агростат), \*ламифибан, \*префолик, трентал. Следует помнить, что среди препаратов кислоты ацетилсалициловой (аспирина) лучше отдавать предпочтение средствам канадского производства.

17. Стимуляторы кроветворения (эритропоз-за) — церулоплазмин, \*ферликсит, препараты, содержащие железо (сироп алоэ с железом, тардиферон, \*фефол-вит, гемофер, \*ферамид, венофер, железа фумарат, фербитол, \*ферковен, феррум-лек, \*феракрил, \*ферлатум, \*ферликсит). Рациональным является сочетание церулоплазмينا с препаратами железа (например, с ферликситом). Стимуляторы гемопоэза следует применять под гематологическим контролем.

18. Гепатотропные препараты — антраль, галстена, цитраггинин (участвует в обезвреживании аммиака), гепабене, гепар композитум (гомеопатический препарат), гепатофальк-планта, гептрал (имеет, кроме гепатопротекторных, антидепрессивные свойства), зиксорин (индуктор системы микросомальных ферментов печени, участвующих в детоксикации ксенобиотиков), кислота липоевая, легалон, лепротек, силимарин-Nexal®, тиотриазолин, фламин, фосфолип, холагогум, холивер, хофитол, эссенциале и эссенциале форте (фосфолипидные гепатопротекторы). Рациональным является сочетание двух-трех гепатопротекторов с разным механизмом действия. При назначении средств этой группы особенно следует учитывать не только спортивную специализацию и период подготовки, но и индивидуальные особенности каждого спортсмена: например, фосфолипидные гепатопротекторы противопоказаны при холестазах.

Детальная информация о применении этих средств представлена в главе 2 настоящей книги.

### **Методология применения средств восстановления в спорте**

Прежде чем планировать мероприятия, связанные с восстановлением спортсменов, следует обратить внимание на динамику нормализации биохимических процессов после физической работы. Н. И. Волков с соавт. (2000) приводит следующие величины основных параметров, характеризующих процесс восстановления (табл. 1.15).

**ТАБЛИЦА 1.15 — Временные интервалы, необходимые для нормализации биохимических процессов**

Процесс	Время восстановления
Восстановление $O_2$ -запасов в организме	10—15 с
Восстановление алактатных анаэробных резервов в мышцах	2—5 мин
Оплата алактатного $O_2$ -долга	3—5 мин
Устранение молочной кислоты	0,5—1,5 ч
Ресинтез внутримышечных запасов гликогена	12—48 ч
Восстановление запасов гликогена в печени	12—48 ч
Усиление индуктивного синтеза ферментных и структурных белков	12—72 ч

Примечание. На основании данных литературы

Спортивный врач не всегда имеет возможность ожидать до двух-трех суток, когда восстановится его спортсмен, если старт назначен через несколько часов или на следующий день, поэтому существует определенная специфика проведения восстановительных мероприятий, связанная со временем, имеющимся до наступления следующего старта. Исходя из этого, восстановительные мероприятия могут проводиться в двух режимах — плановом и срочном.

- Плановое восстановление растянуто во времени, что позволяет использовать с этой целью спортивные базы, восстановительные центры, санатории или медицинские учреждения для освобождения организма спортсмена от накопившихся балластных продуктов метаболизма.

- Срочное восстановление происходит в течение дня или нескольких часов, а потому требует быстрого осуществления в условиях, где проходят соревнования, с соблюдением всех гигиенических норм, которые иногда не выполняются (внутривенные инъекции осуществляются в гостиничном номере, а иногда и в раздевалке).

Цель этих мероприятий следующая:

1. Восстановить энергетический механизм спортсмена для многодневных соревнований или учебно-тренировочного сбора.

2. Поддерживать пластический обмен веществ (анаболическую функцию) при интенсивном распаде белков в результате интенсивных физических нагрузок.

3. Компенсировать недостаток макро- и микроэлементов и воды.

4. Нормализовать функцию клеточной и гуморальной иммунной системы (уровень всех им-



муноглобулинов, компонентов комплемента, Т- и В-лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток и др.).

5. Привести в соответствии с нормой факторы неспецифической защиты организма (трансферины, гаптоглобины и др.).

6. Восстановить системы регуляции гомеостаза нервной и эндокринной: гипоталамус — гипофиз — исполнительные железы.

7. Нормализовать генотипический статус организма (синтез всех видов РНК, рибосомального синтеза структурных и иммунных белков, факторов свертывания крови и др.).

8. Установить динамическое равновесие систем, метаболической трансформации эндогенных и экзогенных биологически активных веществ (цитохром Р-450-зависимых систем микросомального окисления, метилирования и др.).

Фармакологическая поддержка в схемах планового и срочного восстановления различна. Например, при срочном восстановлении могут применяться белково-углеводно-липидные смеси, витамины и микроэлементы, эзофосфина, реполар, неотон и парентеральное питание.

Для удобства все средства восстановления разделены на две группы — тактические и стратегические.

*Тактические средства* — биологически активные вещества, которые позволяют решать задачи сегодняшнего дня, т. е. оперативно восстановить спортсмена после тяжелой физической и нервной нагрузки.

К этим средствам относятся витамины и их комплексы, энергетические продукты, углеводно-белково-липидные смеси, углеводное насыщение, продукты пчеловодства, адаптогены растительного и животного происхождения, гепатопротекторы, ноотропы, иммуномодуляторы, антиоксиданты и др.

Следует обратить внимание на то, что некоторые фармакологические препараты, которые применяются в восстановительном периоде, могут в значительной степени нивелировать эффекты спортивной тренировки, так как “стирают” в ЦНС заученные навыки (стереотипы движений, приемы, сложнотехнические упражнения и др.). Такое “восстановление” принесет, скорее, вред, чем пользу.

*Стратегические средства* обеспечивают выполнение планируемых задач — сохранение мышечной массы, поддержание высокого тонуса и желания тренироваться, а также участвовать в соревнованиях с установкой на победу.

К этим средствам относятся недопинговые анаболики растительного или животного происхождения, энтеросорбенты, препараты энергетического действия, актопротекторы, а также ноотропы, нейропротекторы и психомодуляторы, не относящиеся к Списку запрещенных веществ и методов WADA. Применение этих препаратов должно быть четко обоснованным. Бессмысленно, например, без показаний использовать такой препарат, как инозин, поскольку его эффективность с каждым приемом будет уменьшаться, и к моменту, когда действительно возникнет необходимость, организм спортсмена может потерять к нему восприимчивость. Это относится к иммуномодуляторам, гепатопротекторам и другим средствам, которые имеют свое место и время применения в системе медико-биологической подготовки спортсмена.

#### **Фармакологическое обеспечение в зависимости от вида спорта**

В зависимости от групп видов спорта рассматривают следующее фармакологическое обеспечение:

**1. Циклические виды спорта** требуют преимущественного проявления выносливости. В них сочетается скоростная выносливость с хорошей координацией движений.

К циклическим видам относятся беговые дисциплины легкой атлетики, плавание, гребля академическая, гребля на байдарках и каноэ, велосипедный спорт, шорт-трек; а также зимние виды — бег на коньках, лыжные гонки.

Главной функциональной системой является кардиореспираторная (сердечно-сосудистая и дыхательная), обеспечивающая нервно-мышечный аппарат.

Эти виды спорта требуют поддержки метаболизма, соответствующего специализированного питания и питья (поддержание водного баланса), особенно при марафонских дистанциях, когда происходит переключение энергетических источников с углеводных (макроэргических фосфатов, гликогена, глюкозы) на липидные и создается реальная угроза дегидратации организма. Существенное значение как при прогнозировании, так и в процессе коррекции работоспособности с помощью фармакологических препаратов, имеет контроль гормонального статуса. Из фармакологических средств прежде всего необходимы источники энергии: макроэргические фосфаты, гликоген и глюкоза, метаболиты цикла Кребса, а также средства пластического действия, витаминно-минеральные комплексы.



**2. Скоростно-силовые виды спорта** (все спринтерские дистанции, метания, тяжелая атлетика и др.), отличительная особенность которых — взрывная, короткая по времени и очень интенсивная физическая деятельность.

Главной функциональной системой является нервно-мышечный аппарат, обеспечивающей — кардиореспираторная система.

В большинстве случаев скорость зависит от генетических детерминант и мало поддается как тренировке, так и влиянию лекарственных средств. Различают циклическую последовательность моторных действий (бег) и ациклическую (бросок). Очень трудно улучшить результат на стометровке, а сила и выносливость лучше поддаются тренировочным воздействиям. Это относится и к фармакологической коррекции. Прирожденные спринтеры имеют более высокий процент быстросокращающихся мышечных волокон по сравнению с бегунами на длинные дистанции. Скорость является весьма наглядным показателем — с увеличением возраста она претерпевает самый ранний и выраженный спад по сравнению с силой и выносливостью.

Для всех метателей и тяжелоатлетов требуется особый контроль за специализированным питанием и сдвигом катаболической фазы обмена веществ в анаболическую без применения запрещенных стероидов и соматотропина, что достигается использованием средств анаболического действия, макроэргических фосфатов и других энергизаторов, пластических субстратов. Обязательны также препараты или ДД, действие которых ориентировано на снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (антиоксиданты) и адаптогены растительного происхождения, которые содержат физиологически активные вещества антиоксидантного действия.

У спринтеров недопустимо бесконтрольное увеличение массы тела. Преобладают углеводный обмен и источники энергии: макроэргические фосфаты, гликоген и глюкоза. При решении задач фармакологической поддержки учитывают, что в этих видах спорта основными источниками энергии являются углеводный обмен и макроэргические фосфаты, гликоген и глюкоза. В качестве средств для поддержания работоспособности спортсмена применяются углеводно-белково-липидные смеси, антиоксиданты, препараты энергетического действия, продукты пчеловодства и др.

**3. Спортивные единоборства**, характерной чертой которых при расходовании энергии является непостоянный циклический уровень физических

нагрузок, зависящих от конкретных условий соперничества и достигающих иногда очень высокой интенсивности.

К спортивным единоборствам относятся бокс, фехтование, борьба вольная, борьба греко-римская, дзюдо, тхэквондо.

Главная функциональная система — нервно-мышечный аппарат, обеспечивающая — кардиореспираторная система.

Эффективным является применение разрешенных средств анаболического действия (экдистен и др.) и источников полноценного белка. Следует также учитывать, что эти виды спорта в большинстве случаев достаточно травматичны, что может быть причиной нарушений микроциркуляции и обменных процессов в головном мозге, поэтому в качестве протекторов следует использовать препараты ноотропного действия и дезагреганты, такие, как пентоксифиллин (трентал), клопидогрел, дипиридамол (курантил), тирофибан (агросат), Префолик (Италия, препарат в Украине не зарегистрирован) и др., а также препарат нового поколения абциксимаб (РеоПро), являющийся моноклональным антителом, полученным биотехнологическим методом и обладающим выраженным сродством к рецепторам тромбоцитов, что обеспечивает мощный очень быстрый и длительный антиагрегативный эффект (в Украине не зарегистрирован).

**4. Игровые виды спорта, или спортивные игры**, характеризуются большой физической и нервно-психологической нагрузкой, наличием сложнокоординационных движений, элементов единоборства на фоне интенсивного игрового мышления при значительной нагрузке на верхние и нижние конечности, а также постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха. К игровым видам относятся баскетбол, бадминтон, бейсбол, софтбол, гандбол, футбол, водное поло, хоккей на траве, хоккей на льду, теннис настольный, волейбол пляжный, керлинг.

Главной функциональной системой является кардиореспираторная, обеспечивающими — нервно-мышечный аппарат, зрительный анализатор, а также оперативное игровое мышление.

Задачи фармакологического обеспечения связаны с коррекцией процессов восстановления, компенсации энергии, улучшения обменных процессов в головном мозге с помощью витаминных комплексов, ноотропных препаратов, адаптогенов растительного и животного происхождения, а также антиоксидантов.



**5. Сложнокоординационные виды спорта** основаны на тончайших элементах движения, что требует значительной выдержки и внимания, а также на сочетании динамичного режима работы одних мышц со статическими усилиями других.

К сложнокоординационным видам относятся гимнастика спортивная, гимнастика художественная, прыжки в воду, прыжки на батуте, стрельба стендовая, стрельба пулевая, стрельба из лука, синхронное плавание, парусный спорт, гребной слалом, конный спорт; зимние виды — фигурное катание, фристайл, бобслей, горнолыжный спорт, санный спорт, сноубординг, скелетон.

Большое значение имеет повышение психической устойчивости с помощью растительных препаратов успокаивающего действия (валериана, боярышник без спиртовых компонентов, пикамилон), использование ноотропных препаратов, витаминных комплексов, продуктов, содержащих большое количество энергетических субстратов (печень, яичный желток, морепродукты, продукты пчеловодства, сливочное и растительные масла и др.).

**6. Сложнотехнические виды спорта** (автогонки, бобслей, прыжки с парашютом, хождение под парусом и др.) в значительной степени связаны с применением технических средств. При этом уровень физических нагрузок может и не достигать очень высоких значений, но нервное напряжение иногда находится на пределе человеческих возможностей, что и определяет принципы фармакологической коррекции — повышение психической устойчивости.

**7. Кроме того, существует ряд смешанных видов спорта**, где применяются различные виды многоборий, включающих перечисленные виды физической деятельности человека. Естественно, задачи фармакологического обеспечения отличаются значительно и принципиально в зависимости от вида спорта, следует добавить, что возникает много проблем с восстановлением и поддержанием на высоком уровне интеллектуальной формы на соревнованиях по шахматам.

Независимо от специализации спортсмена поддержание и повышение его специальной работоспособности является ключевым моментом для достижения высоких спортивных результатов.

Все виды физической деятельности подразделяются по степени интенсивности нагрузок, среди которых различают очень высокие, высокие, средние и низкие. Примерно такую же градацию можно выделить и по степени нервно-психических нагрузок. Например, шахматист испытывает колоссальные интеллектуальные пе-

регрузки, в то время как его физические нагрузки малы. То же можно сказать и о стрелках из всех видов оружия (кроме стрелков из лука, натяжение тетивы которого составляет более 40 кг). Совсем иная ситуация у марафонцев, бегунов на длинные и средние дистанции, у лыжников и велосипедистов, которые работают по несколько часов.

Если врач хочет повлиять на физическую работоспособность спортсмена, ему прежде всего следует выявить факторы, лимитирующие работоспособность, чтобы скорректировать их с помощью лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Причиной утомления спортсменов в большинстве случаев могут быть несколько факторов: снижение энергетических ресурсов в работающих мышцах (неадекватная скорость ресинтеза АТФ, истощение внутримышечных запасов креатинфосфата, гликогена, гипогликемия), накопление продуктов обмена (ацидоз, накопление молочной кислоты и мочевины, кетоз, изменение электролитного баланса, дегидратация), нарушение целостности функционирующих структур из-за недостаточности их пластического обеспечения и гомеостаза, функций нервной и гормональной регуляции. В сложнотехнических и смешанных видах спорта (фигурное катание, гимнастика, биатлон, все виды стрельбы и др.) преимущественным фактором, лимитирующим работоспособность, являются нервно-психические перегрузки, которые требуют коррекции недопинговыми лекарственными препаратами, гомеопатическими средствами и диетическими добавками.

Учитывая распространенность применения допингов, необходимо обязать врачей вести отчетную документацию, в которой должно быть отражено реальное применение лекарственных средств с указанием причины их назначения (по аналогии с историей болезни).

**Карта фармакологического обеспечения** представляет собой документ, в котором отражены все мероприятия, связанные с фармакологической подготовкой с учетом нагрузок, питания и других восстановительных процедур (массаж, сауна, психотерапевтические и психоаналитические воздействия и др.). Эта карта может вестись в произвольной форме, главное — в ней должна быть отражена динамика всех медико-биологических и педагогических мероприятий, связанных с выводом спортсмена на «пик-форму» один раз в году, восстановления в микро-, мезо- и макроциклах до двух-трех раз в году. Карта, которая является юридическим отчетным документом, должна храниться у врача как история болезни.



При составлении карты необходимо учитывать анамнез спортсмена и распределение физических нагрузок в годичном цикле его подготовки, точные даты соревнований, к которым он готовится, а также множество разнообразных факторов, касающихся непосредственно назначаемых фармакологических средств. Среди них — возможные побочные эффекты препарата, применяемого при запредельных физических нагрузках; результаты этапных и углубленных комплексных обследований (по биохимическим анализам и стендовым тестированиям); исчерпывающая информация о лекарственных средствах (включая фармакодинамику и фармакокинетику) или ДД, которые планируется использовать в подготовке, а также о результатах клинического изучения (воздействие на работоспособность и восстановление в стендовом эксперименте). Необходимо, конечно, убедиться, что данный препарат не является допингом или в его составе не содержится допинговых компонентов.

Применение препарата должно быть детально обосновано — следует указать, какая именно функция требует коррекции, а также привести результаты исследований, подтверждающие необходимость его использования. Действие препарата должно быть увязано с другими восстановительными мероприятиями (массаж, сауна, бальнеологические процедуры, гипо- или гипероксическая оксигенация и др.).

Конечно, само собой разумеется, что врач должен иметь копии сертификатов соответствия и гигиенических сертификатов на все применяемые препараты.

Использование фармакологических средств тесно привязано к периоду, этапу, микро- и макроциклу спортивной подготовки и имеет в связи с этим свою специфику.

Спортивная тренировка в годичном цикле обычно начинается после соревнований с переходного (восстановительного) периода.

Далее следует общеподготовительный этап подготовительного (базового) периода подготовки, когда спортсмен должен увеличивать общую физическую силу, скорость, выносливость. Затем начинается специальная физическая подготовка, которая характеризуется совершенствованием навыков, необходимых в том или ином виде соревнований (прыжки, бег на короткие дистанции, стиль плавания, коньковый ход на лыжах, стрельба и бег на лыжах в биатлоне, занятия на бревне в гимнастике, произвольная программа в фигурном катании, отработка ударов в боксе и др.).

Непосредственно перед соревнованиями совершенствуются и закрепляются уже отработанные навыки. В период соревнований уровень физических и эмоциональных нагрузок достигает своего максимума. В это время требуется создание всех условий для выполнения поставленной тренером задачи, а при необходимости, и для срочного восстановления, если старты (поединки, схватки) следуют один за другим с небольшими интервалами.

При разработке схем фармакологического обеспечения следует принимать во внимание коррекцию факторов, лимитирующих спортивную работоспособность (см. табл. 1.13). Это упорядочивает схему и сокращает количество препаратов, используемых по существующим показаниям к применению. В зависимости от цикла тренировочного процесса преобладают те или иные задачи фармакологической поддержки.

*В переходном периоде* главными задачами являются освобождение от шлаков, накопившихся в организме в результате интенсивной физической работы, а также снятие перенапряжения (по медицинским показаниям). С этой целью применяются витамины и их комплексы, макро- и микроэлементы, иммуномодуляторы, антиоксиданты, энтеросорбенты и другие препараты.

*В подготовительном периоде (общий и специально-подготовительный этапы)* при интенсивной физической работе основной упор делается на усиление и поддержку анаболических процессов и иммунитета в организме с помощью адаптогенов, препаратов пластического действия, иммуномодуляторов, антиоксидантов, обогащенного белками питания.

*В соревновательном периоде* задачи фармакологического обеспечения подчинены созданию и своевременному восполнению энергетического депо в организме спортсмена, борьбе с увеличением концентрации свободных радикалов, профилактике травматизма и заболеваний. Используются также фармакологические средства, влияющие на образование макроэргических фосфатов (препараты креатина, АТФ-ЛОНГ, неотон, езафосфина и др.), и парентеральное питание, богатое углеводами (углеводное насыщение). Создание энергетического депо осуществляется также использованием в рационе высокоуглеводных или липиднасыщенных продуктов, в зависимости от специфики выполняемой работы, а также продуктов повышенной биологической ценности.

В заключение следует отметить, что универсальных биологически активных веществ, которые могли бы повысить работоспособность лю-



бого спортсмена, не существует. Это обусловлено тем, что виды спорта значительно различаются по уровню физических нагрузок, длительности и мощности выполняемой работы, точности выполнения задания, необходимости в концентрации внимания и многим другим качествам, поэтому индивидуализация разрабатываемых схем фармакологической поддержки должна базироваться на исследовании основных параметров биохимического и гематологического гомеостаза спортсменов с учетом половозрастных отличий, их психофизических характеристик, а также быть привязана к виду спорта, к этапу и периоду спортивной подготовки.

В зависимости от энергетического обеспечения групп видов спорта, мощности нагрузок и уровня лактата в крови могут применяться также различные средства фармакологической поддержки (табл. 1.16).

Универсальных схем применения недопинговых фармакологических средств эргогенной направленности сегодня не существует, однако разработаны общие подходы к созданию таких схем, которые должны быть индивидуализированы в зависимости от задач, стоящих перед спортсменом, этапа подготовки, степени тренированности, состояния здоровья и объективных показателей гомеостаза организма спортсмена.

ТАБЛИЦА 1.16 — Фармакологические средства для повышения спортивной работоспособности в разных группах видов спорта в зависимости от энергообеспечения, длительности и мощности нагрузки

Энергетическое обеспечение спортивной деятельности, длительность и мощность выполняемой работы	Источник энергии. Реакция	Лактат, ммоль·л <sup>-1</sup>	Группа используемых фармакологических препаратов и ДД
Анаэробное, длительность 10—20 с Непродолжительная работа: спринт, скоростно-силовые, игровые виды спорта, единоборства <b>Мощность — максимальная</b> Гликолитическое (гликолиз в мышцах, ускорение транспорта глюкозы в клетку), длительность от 30 с до 1,5 мин <b>Мощность — субмаксимальная</b>	$\text{КрФ} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{Кр} + \text{H}_3\text{PO}_4$	7—12	Психостимуляторы, психознергизаторы, препарат энергетического действия — АТФ, неотон, глюкоза с витамином С; углеводное насыщение, продукты пчеловодства, адаптогены, витамины, антиоксиданты
Смешанное аэробно-анаэробное с преобладанием анаэробных процессов, длительность от 1,5 до 10 мин Скоростная выносливость: бег на средние дистанции, игровые и скоростно-силовые виды <b>Мощность — большая</b> С преобладанием аэробных процессов, длительность от 15—20 мин <b>Мощность — средняя</b> Бег на средние дистанции, лыжные гонки, конькобежный спорт, плавание и др. Аэробное, длительность несколько часов <b>Мощность — умеренная</b> Все виды спорта с подавляющим проявлением выносливости (марафонские дистанции)	$\text{Глюкоза} \rightarrow \text{пируват} \Rightarrow \text{лактат} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	6—9	Психознергизаторы, средства, усиливающие анаболические процессы: гормоны гипофиза и надпочечников, углеводно-белково-липидные смеси, углеводное насыщение, витамины и микроэлементы, продукты пчеловодства, гидробионты, растительные и животные адаптогены
	$\text{Глюкоза} \Rightarrow \text{пируват} \Rightarrow \text{лактат, липолиз}$	4—6	
	Липолиз, глюконеогенез, гликолиз, $\text{глюкоза} \Rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	До 4	Средства, усиливающие анаболические процессы, кортикостероиды, СТГ, АКТГ, инсулин с глюкозой, L-карнитин, ацетил-L-карнитин, витамины и микроэлементы, продукты пчеловодства, углеводное насыщение, адаптогены растительного и животного происхождения



Приводим примерный перечень рекомендуемых ЛС и ДД для составления индивидуальных фармакологических программ в годичном цикле подготовки по видам спортивной деятельности. Данные препараты широко используются в мировой практике и не содержат допинговых ингредиентов, хотя не все из них, к сожалению, в настоящее время зарегистрированы в Украине (табл. 1.17).

Не рекомендуется применять более 5—7 препаратов и ДД одновременно, причем с обязательным учетом их совместимости. Назначать средства в годичном цикле подготовки следует с учетом цикличности (курсовое назначение) и толерантности к ним, так как организм спортсменов

приспосабливается к однообразно используемым средствам восстановления, поэтому необходимы вариативные, индивидуальные комплексы в зависимости от вида спорта, периода (этапа) спортивной подготовки.

**Фармакологическое обеспечение этапов и периодов подготовки спортсменов в макроцикле**  
*Подготовительный период.* В подготовительном периоде как на общем, так и на специально-подготовительном этапе при интенсивной физической работе основной упор делается на усиление и поддержку анаболических процессов и состояния иммунной системы организма с помощью адаптогенов, препаратов пластического действия, обогащенного белкового пи-

ТАБЛИЦА 1.17 — Примерный перечень рекомендуемых ЛС и ДД для составления индивидуальных схем фармакологического обеспечения по видам спортивной деятельности и этапам подготовки

Подготовительный период	Соревновательный период
<i>Циклические виды спорта</i>	
<p><b>Аэробная направленность:</b> супрадин, "Антихот", "Энергомакс Рейши мультивитаминный", аэробитин, стимул, витамины С, Е и группы В, эпадол, олифен, карнитин, инозие-Ф, рибоксин, панангин (аспаркам), калия оротат, солкосерил, эссенциале, иммунал, легалон, лимонник китайский, энсорал</p> <p><b>Силовая направленность:</b> средства, содержащие аминокислоты, "Аминовен Инфант", продукты пчеловодства и средства на их основе, левзея сафлоровидная и средства на ее основе (экдистен), родиола розовая, креатур, "Креа-энерджи", езофосфина, неотон, реполар, фруктозо-минерально-витаминные напитки</p>	<p><b>Аэробно-анаэробная гликолитическая направленность:</b> витаминно-минеральные комплексы с преимущественным содержанием витаминов группы В и Е, цыгалан, эпадол, янтарин, милдронат, инозие-Ф, рибоксин, панангин (аспаркам), актовегин, олифен, мексидол (мексикор), гинкго билоба и средства на его основе, ноотропил, пикамилон, РУС-ОЛИМПИК, реатон, езафосфина, "Аминовен Инфант", фруктозо-минерально-витаминные напитки</p>
<i>Скоростно-силовые виды</i>	
<p>Витамины А, С, Е, эпадол, актовегин, креатур, "Креа-энерджи", "Неовис", калия оротат, рибоксин, инозие-Ф, средства, содержащие аминокислоты, "Аминовен Инфант", экдистен, гинкго билоба и средства на его основе, ноотропил, пикамилон, панангин (аспаркам), солкосерил, "Нитрикс", ЗМА, "Секретагор-1"</p>	<p>Эпадол, РУС-ОЛИМПИК, "Нитрикс", цыгалан, креатур, "Креа-энерджи", инозие-Ф, панангин (аспаркам), "Энергомакс Трибулус", актовегин, фруктозо-аминокислотно-минерально-витаминные напитки, серия "Спид-Бустер"</p>
<i>Спортивные единоборства</i>	
<p>Витамины С, Е, эпадол, "Энергомакс Рейши витаминный/микро-элементы", езофосфина, рибоксин, инозие-Ф, панангин (аспаркам), солкосерил, экдистен, ноотропил, пикамилон, фезам, ацефен, липофундин, "Аминовен Инфант", лимонник китайский, эссенциале, гептрал, карсил, олифен, эхинацея, иммунотон, ферликсит, трентал, тиклопидин</p>	<p>"Энергомакс Трибулус", РУС-ОЛИМПИК, "Metoxy 7", "Секретагор-1", лимонник китайский, актовегин, магнерот, инозие-Ф, нейробутал, реполар, панангин (аспаркам), креатур, реатон, "Креа-энерджи", нейробутал, эпадол, продукты пчеловодства и средства на их основе</p>
<i>Игровые виды</i>	
<p>Витамины С, Е, эпадол, "Энергомакс Рейши витаминный/микро-элементы", солкосерил, инозие-Ф, магнерот, био-калий, Калийномин, АТФ-ЛОНГ, регидрон, экдистен, родиола розовая, интерферон (лаферон), иммунал, реатон, биотад, "SWOLLE", легалон, эссенциале, ноотропил, пикамилон, гинкго билоба и препараты на его основе, фезам, тиклопидин, энтеросгель</p>	<p>Дуовит, супрадин, эпадол, янтарин, Рус-олимпик, езофосфина, реполар, ноотропил, нейробутал, актовегин, элеутерококк, ацетил-L-карнитин, биотредин, панангин, кверцетин, реатон, изостар</p>
<i>Сложнокоординационные виды</i>	
<p>Милдронат, L-карнитин, езафосфина, биотад, ритмокор, супрадин, лимонник китайский, липин, лимонтар, элеутерококк, ноотропил, актовегин, пентоксифиллин, фезам, пикамилон, церулоплазмин, холивер, хофитол, гептрал</p>	<p>Езафосфина, биотад, реполар, "Metoxy 7", фосфаден, реатон, лимонник китайский, ноотропил, актовегин, мексидол (мексикор), витамины А и Е, олифен, антраль, гепабене, глутаргин</p>

*Примечание* Приводятся по несколько представителей одной группы фармакологических средств, которые должны назначаться спортивным врачом с учетом индивидуальных особенностей спортсмена и микроцикла подготовки.



тания, иммуномодуляторов, антиоксидантов. Полезны средства для коррекции микроциркуляции и реологического состояния крови, антианемические препараты, в частности препараты железа. Психоэмоциональное состояние корректируется с помощью ноотропов (табл. 1.18, 1.19).

2. *Соревновательный период.* В соревновательном периоде задачи фармакологического обеспечения подчинены созданию и своевременному восполнению энергетического депо в организме спортсмена и борьбе с увеличением концентрации свободных радикалов. Создание энергетического депо осуществляется с помощью специализированного богатого углеводами (углеводное

насыщение) или липидами, в зависимости от специфики выполняемой работы, и парентерального питания (препараты аминокислот, липидов). Используются продукты повышенной биологической ценности (мед, перга, орехи, цветочная пыльца и препараты из них), а также фармакологические средства, влияющие на образование АТФ, креатинфосфата и др. В упрощенном виде рекомендации по восстановлению спортсменов содержат, например, такие схемы: для представителей скоростно-силовых видов спорта — калия оротат в сочетании с Инозие F; карнитин и кобамамид (препарат витамина B<sub>12</sub> для метателей); то же самое в сочетании с витамином E (для штангистов); в период увеличения тренировочных

ТАБЛИЦА 1.18 — Фармакологическое обеспечение общеподготовительного этапа подготовительного периода

Группа видов спорта	Группа фармакологических средств											
	Пластические субстраты	Энерготоники	Макроэрги	Витаминно-минеральные комплексы	Ноотропы	Антиоксиданты	Антигипоксиканты	Иммуномодуляторы	Адаптогены	Антианемические	Гепатотропные	Антиагреганты
Циклические	++	++	+	++	++	++	+	++	++	+	++	+
Скоростно-силовые	++	++	—	++	+	+	—	+	++	+	++	+
Сложнокоординационные	—	+	—	+	++	—	—	+	++	—	+	—
Спортивные единоборства	+	++	—	++	++	+	+	+	+	—	+	—
Игровые	+	++	—	++	++	+	+	++	++	+	+	—

Примечание: — средства не используются; + применение желательно; ++ применение обязательно.

ТАБЛИЦА 1.19 — Фармакологическое обеспечение специально-подготовительного этапа подготовительного периода

Группа видов спорта	Группа фармакологических средств									
	Пластические субстраты	Витаминно-минеральные комплексы	Энерготоники	Макроэррги	Адаптогены	Ноотропы	Антиоксиданты	Антигипоксиканты	Гепатотропные	Антиагреганты
Циклические	++	++	++	++	++	+	+	+	++	+
Скоростно-силовые	++	++		++	++	+		++	++	
Сложнокоординационные		+			++	++	+	++	+	
Спортивные единоборства	+	+	+		+	++	+	+	+	+
Игровые	+	++			++	+		+	+	+

Примечание: — средства не используются; + применение желательно; ++ применение обязательно.



нагрузок — глутаминовая кислота, калия и магния аспарагинат, лецитин, экстракт элеутерококка и витамин С (табл. 1.20).

3. *Переходный период.* В переходном (восстановительном) периоде главными задачами являются освобождение от токсических продуктов обмена, накопившихся в организме в результате интенсивной физической работы, с помощью препаратов с антиоксидантной и гепатотропной направленностью, а также купирование перенапряжения по медицинским показаниям. С этой целью применяются витамины и их комплексы, макро- и микроэлементы, иммуномодуляторы, антиоксиданты, адаптогены и др. (табл. 1.21).

*Рекомендации по построению индивидуальных схем фармакологического обеспечения спортивной подготовки*

При составлении плана медико-биологического обеспечения спортсмена в той или иной группе видов спорта необходимо:

- подбирать индивидуальные схемы с учетом функциональных особенностей, спортивных и психоэмоциональных качеств;

- определить функцию организма спортсмена, которая нуждается в коррекции, и нормализовать ее с помощью фармакологических препаратов, ДД и обоснованного рациона питания;

- обратить особое внимание на энергообеспечение, дыхательную функцию, связанную с потреблением, транспортом и расходом кислорода, состояние содержания свободных радикалов в организме, функции иммунной, нервной и эндокринной систем, а также органов природной детоксикации (печень, почки), с помощью которых из организма должны удаляться накопившиеся токсические продукты метаболизма;

- не перегружать организм спортсмена субстратами и ферментами, которые отвечают за образование энергетически богатых продуктов, обеспечивающих движение (неотон, АТФ, глюкоза,

ТАБЛИЦА 1.20 — Фармакологическое обеспечение соревновательного периода

Группа видов спорта	Группа фармакологических средств								
	Пластические субстраты	Витаминно-минеральные комплексы	Энерготоники	Макроэр	Адаптогены	Ноотропы	Антиоксиданты	Антигипоксанта	Антиагреганты
Циклические	—	—	++	++	++	+	++	++	—
Скоростно-силовые	—	—	++	++	++	+	++	—	—
Сложнокоординационные	—	—	+	+	+	++	—	—	—
Спортивные единоборства	—	—	+	+	++	++	+	—	—
Игровые	—	+	+	+	++	++	+	+	+

Примечание: — средства не используются; + применение желательно; ++ применение обязательно

ТАБЛИЦА 1.21 — Фармакологическое обеспечение переходного периода

Группа видов спорта	Группа фармакологических средств								
	Витаминно-минеральные комплексы	Энерготоники	Энтеросорбенты	Адаптогены	Ноотропы	Антиоксиданты	Антигипоксанта	Гепатотропные	Иммуномодуляторы
Циклические	+	++	+	+	—	+	+	+	+
Скоростно-силовые	+	+	+	++	—	—	—	+	+
Сложнокоординационные	+	—	+	++	+	+	—	+	+
Спортивные единоборства	+	+	+	+	—	—	—	+	+
Игровые	+	++	+	+	—	+	—	+	+

Примечание: — средства не используются; + применение желательно; ++ применение обязательно



витамины, микроэлементы и др.), поскольку их излишки будут выведены из организма как ненужные и неиспользованные, на что потребуются дополнительная энергия, необходимая организму при усиленной мышечной работе;

- учитывать динамику интенсивности физических нагрузок в годичном цикле подготовки спортсмена и привязывать программу фармакологического обеспечения к выполнению поставленных тренером задач (общей и специальной физической подготовки, предсоревновательной и соревновательной деятельности), а также к микро-, мезо- и макроциклам с учетом дней отдыха (без приема фармакологических средств);

- помнить, что при использовании одних и тех же фармакологических средств влияние их на организм разных спортсменов может существенно отличаться. Это касается и механизма действия (фармакодинамика), и биодоступности, и биотрансформации (фармакокинетика). Различной будет и индивидуальная восприимчивость спортсменов к одному и тому же препарату.

При необходимости воздействия на параметры физической работоспособности спортсмена, прежде всего, следует выявить факторы, лимитирующие работоспособность, чтобы повлиять на них с помощью лекарственных препаратов и ДД. Управление этим процессом и его научно-методическое обоснование обычно называют мониторингом и фармакологической коррекцией работоспособности человека, включая восстановление и адаптацию к физической нагрузке.

Врачам и тренерам не следует забывать, что спортсмен, даже высокопрофессиональный — живой человек, поэтому очень важно использовать все возможные средства и методы для того, чтобы вызвать у него положительные эмоции — это поможет ему выработать мотивацию к победе. Для этого могут быть использованы цветомузыка, ароматерапия, все виды массажа, водные процедуры, а также беседы с психологом.

### **Правила проведения доклинических и клинических исследований фармакологических веществ и лекарственных средств для применения в спортивной медицине**

#### **Этапы изучения препарата для спортивной медицины**

1. Теоретическое обоснование целесообразности создания нового препарата (для коррекции скорости, силы, выносливости, координации движений и других качеств).

2. Первичный фармакологический скрининг (фактическое подтверждение фармакологической активности, влияющей на работоспособность экспериментальных животных по ориентировочным тестам).

3. Экспериментальное изучение механизма действия на уровне молекулы, клетки, органа и организма, а также токсичности.

4. Создание лекарственной формы, удобной для практического применения.

5. Подготовка доклинической документации и передача ее в соответствии с требованиями в Государственный фармакологический центр Минздрава Украины.

6. Экспертная оценка документации в Государственном фармакологическом центре Минздрава Украины, получение разрешения на клиническое испытание.

7. Проведение допинговой экспертизы препарата на группе спортсменов, принимавших участие в испытании его эффективности.

8. Стендовые и полевые испытания лекарственного препарата (физиологический, биохимический, гормональный контроль).

9. Подготовка фармакопейной статьи и утверждение коммерческого названия препарата.

10. Получение разрешения на серийное производство, передача в аптечную сеть.

11. Апробация нового препарата в экспериментальных группах на спортсменах-добровольцах.

12. Подготовка методических рекомендаций с учетом особенностей влияния препарата на спортсменов в восстановительный и соревновательный периоды, коррекция доз и курсов применения.

13. Оценка реальной эффективности препарата в определенных видах спорта.

14. Внедрение препарата в практику подготовки спортсменов высокой квалификации.

15. Практическое применение препарата в учебно-тренировочном процессе и соревнованиях.

Все виды фармакодинамических (клинические испытания по определению фактической эффективности) и фармакокинетических (допинговая экспертиза) исследований должны быть лицензированы Минздравом Украины или Медицинской комиссией Международного олимпийского комитета соответственно.

В этой схеме к научно-исследовательским работам относятся пункты с 1-го по 6-й, к научно-методическому обеспечению спортсменов высокой квалификации — с 7-го по 15-й (при наличии лицензии Минздрава Украины на клиническое изучение лекарственных веществ).



На создание одного нового препарата требуется 100—200 млн долларов США. Все клинико-фармакологические исследования в спортивной медицине начинаются с допинговой экспертизы препарата. Та же экспертиза на допинг может и завершить использование препаратов спортсменами.

**Доклинические исследования.** В зависимости от цели исследования проводятся на экспериментальных животных — мышах, крысах, кроликах, собаках, обезьянах и др. Моделируются все виды спортивной деятельности (выносливость, скорость, сила и др.), которые имеют место в практической жизни. С этой целью создаются тредбаны со ступенчатоповышающейся нагрузкой и программным управлением в различных режимах, плавательные бассейны, в которых животные тренируются и плавают до изнеможения с грузом от 5 до 15 % массы тела. Во время эксперимента имеет значение температура воды (комнатная температура, температура тела и другие условия), а также насыщенность воды кислородом, поскольку образующиеся на шерсти пузырьки облегчают плавание животных и абсолютные цифры могут значительно варьировать. Некоторые животные (крысы) могут какое-то время отсиживаться на дне резервуара и, выныривая, дышать воздухом, поэтому истинное время плавания может значительно колебаться. Используются и вращательные тредбаны (белка в колесе). Однако крысы могут перепрыгивать некоторые расстояния, а не постоянно бежать, тем самым создавая себе отдых. Чтобы изучить влияние лекарственных веществ на двигательную активность животных применяется метод актографии, который позволяет зарегистрировать количество движений, совершаемых животным в единицу времени до и после использования препарата. Исследуется также динамика синтеза биомакромолекул, ответственных за реализацию сократительных движений (макроэргические фосфаты, глюкоза, гликоген, липиды). Определяется динамика дыхания и фосфорилирования митохондрий по Чансу и др. По окончании экспериментов сравниваются аналогичные показатели контрольных и опытных групп животных, вычисляется процент "прибавки" работоспособности.

При интерпретации данных, полученных в эксперименте на животных и последующем сопоставлении их с результатами наблюдений у спортсменов, следует иметь в виду, что:

- прибавка работоспособности менее 200 % является малоэффективной, так как у спортсмена высокой квалификации такой препарат может оказаться неэффективным;

- чем выше квалификация спортсмена, тем слабее на него действуют лекарственные препараты и выше его результат.

Препараты, угнетающие центральную и периферическую нервную систему, антибиотики, антибластомные средства, иммунодепрессанты, антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда и некоторые другие снижают физическую работоспособность (экспериментальных животных, физкультурников и спортсменов высокой квалификации).

**Клинические исследования.** Для оценки общей и специальной работоспособности человека используются различные методы, моделирующие особенности спортивной деятельности в стендовом эксперименте, в котором определяется длительность и интенсивность физической работы. К таким методам относятся специализированные тредбаны со ступенчатоповышающейся нагрузкой каждую минуту, велоэргометры, гребные тренажеры, гидроканалы и другие приспособления для оценки силы и скорости. Рассчитывается объем выполненной работы, учитывается тест  $PWC_{170}$ , динамометрия, функция внешнего дыхания, "кислородный долг", а также другие параметры, характеризующие потребление энергии и длительность работы (анаэробная или аэробная производительность, на которые расходуются АТФ, креатинфосфат, глюкоза, гликоген, липиды). В ряде случаев применяется метод микробиопсии мышц для анализа их ультраструктуры и дыхания митохондрий.

Другие методы контроля психической устойчивости, внимания, координации соответствуют таковым при проведении клинико-фармакологических исследований. Биохимический, гормональный, иммунологический и физиологический контроль в процессе выполнения физической нагрузки и после нее осуществляется по общепринятым методам.

Все спортсмены, принимающие участие в исследованиях, проходят допинговый контроль для исключения возможного воздействия других фармакологических препаратов. При обнаружении в биопробах спортсменов наличия других фармакологических препаратов, появлении побочных явлений или по желанию обследуемого, они отстраняются от исследований.

Допинговая экспертиза осуществляется методом хромато-масс-спектрометрии повышенной разрешающей возможности на аппаратах фирмы "Hewlett Pakard", газовых хроматографах "Perkin Elmer", радиометрах "Mark 111", инфракрасных



и люминесцентных спектрофотометрах и других приборах. Лаборатория должна иметь международный сертификат WADA.

Протокол испытаний составляется для каждого конкретного случая. Оценка эффективности препарата осуществляется на основании сопоставления всех полученных лабораторных, стендовых и субъективных данных в процессе одноразового или курсового приема препарата. Описываются показания и противопоказания применения препарата, соответствие его доз, сроков и путей введения.

Отчетная документация представляется в соответствии с требованиями Государственного фармакологического центра Минздрава Украины.

**Критерии включения спортсменов в клинические испытания.** Испытания препаратов проводятся на здоровых спортсменах-добровольцах обоего пола в возрасте от 18 до 35 лет. Обследуемых информируют о целях и процедуре исследований. Этические нормы клинических испытаний регламентированы соответствующими методическими рекомендациями Государственного фармакологического центра Минздрава Украины. Минимальное количество обследуемых, участвующих в испытаниях, составляет 15–20 человек, и столько же должна содержать контрольная группа.

Большое значение для адекватной оценки эффективности исследуемого препарата имеет правильный подбор опытной и контрольной групп. Они должны быть однородными по составу в отношении возраста, пола, квалификации, специализации и степени тренированности. Кроме того, у женщин следует также учитывать нормальный 28-дневный менструальный цикл, который оказывает значительное влияние на гормональный статус, массу и температуру тела, интенсивность обмена веществ и ЧСС.

Для комплектования контрольной и опытной групп по степени тренированности все спортсмены, участвующие в исследовании, должны пройти исходное тестирование работоспособности без препарата, по результатам которого можно сформировать сопоставимые по этому показателю группы.

Необходимо придерживаться следующих критериев отбора для участия спортсменов в испытаниях лекарственных средств:

- отсутствие жалоб при углубленном целенаправленном опросе;
- отсутствие в анамнезе в течение года клинических признаков хронического физического перенапряжения;

- отсутствие в анамнезе в течение полугода острых простудных заболеваний;

- отсутствие как в покое, так и при нагрузке нарушений реполяризации миокарда;

- отсутствие при предельных нагрузках чрезмерных сдвигов в показателях кислотно-основного состояния крови и, соответственно, чрезмерного увеличения уровня молочной кислоты. Все спортсмены, принимающие участие в исследованиях, проходят допинговый контроль для исключения возможного воздействия других фармакологических препаратов. При обнаружении в биопробах спортсменов других фармакологических препаратов, побочных явлений или по желанию обследуемого спортсмены выбывают из испытаний.

**Общие требования, предъявляемые к проведению клинических исследований лекарственных препаратов для применения в спортивной медицине.** Исследование эффективности препаратов желательно проводить утром, хотя при необходимости его можно выполнять и в другое время дня. Перед началом исследования спортсмен должен отдохнуть 15–20 мин лежа или сидя в удобном кресле. В конце периода отдыха до исследования регистрируется электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, измеряется артериальное давление и производится забор капиллярной крови из мякоти пальца или из мочки уха для измерения показателей кислотно-основного состояния, концентрации молочной кислоты (исходный уровень для определения анаэробной производительности) или других биохимических параметров в зависимости от целей эксперимента.

Методы контроля психической устойчивости, внимания, координации у спортсменов соответствуют таковым при проведении клинко-фармакологических исследований. Интересно отметить, что многие препараты, которые стимулируют физическую работоспособность, оказывают оптимизирующее влияние и на процессы умственной работоспособности, внимания, психической устойчивости и координации движений.

Биохимический, гормональный, иммунологический и физиологический контроль в процессе выполнения физической нагрузки и после нее осуществляется по общепринятым методам.

**Тестирование физической работоспособности человека для изучения влияния фармакологических средств.** В различных видах спорта выносливость определяют одни и те же физиологические и биохимические механизмы, которые следует анализировать при исследовании отдельных видов спортивных нагрузок и влияния на их переносимость



различных лекарственных средств. Используемые на практике тестовые процедуры должны обеспечивать оценку показателей выносливости (работоспособности) и биоэнергетических возможностей спортсмена в стандартных условиях лабораторного эксперимента и количественно оценить степень реализации этих показателей в специфических условиях соревнования по отдельным видам спорта. В практике контроля за развитием выносливости спортсменов широкое распространение получили *стандартизированные эргометрические испытания*, позволяющие получить количественные оценки работоспособности или мощности, аэробных и анаэробных возможностей.

Наряду с регистрацией эргометрических показателей выносливости важное значение при избирательной оценке отдельных компонентов этого качества имеют *прямые измерения биоэнергетических параметров мощности, емкости и эффективности аэробных и анаэробных возможностей*.

Из наиболее валидных физиологических и биохимических показателей оценки мощности, емкости и эффективности аэробных и анаэробных процессов являются *прямые измерения МПК, КД, максимума накопления молочной кислоты в крови, наибольшего сдвига рН крови*.

В нагрузочном тестировании обычно используется один из четырех видов эргометрии: 1) велоэргометрия (работа сидя или в положении лежа); 2) ступенька или степэргометрия; 3) тредбан (бегущая дорожка); 4) ручная эргометрия. Кроме того, в спортивно-медицинской практике для дозирования нагрузок применяются специальные приспособления, например плавательный тренажер "Biokinetik" для пловцов, гребной эргометр для гребцов и др. Каждый из приведенных видов нагрузочного тестирования имеет свои достоинства и недостатки.

Для оценки общей и специальной работоспособности человека используются различные методы, моделирующие особенности спортивной деятельности в стендовом эксперименте, в котором определяются длительность и интенсивность физической работы.

Простым методическим приемом для оценки работоспособности является степ-тест, который выполняется на ступеньках различной высоты. Для расчета используется формула

$$W = 1,5(P \cdot h \cdot n) \text{ кг} \cdot \text{м} \cdot \text{мин}^{-1},$$

где  $W$  — мощность работы, Вт;

$P$  — масса тела, кг;

$h$  — высота ступеньки, м;

$n$  — число подъемов на ступеньку.

Удобным методом расчета физической работоспособности является гарвардский степ-тест, условия выполнения которого подбирают в зависимости от возраста и пола обследуемых.

Сегодня в мировой практике спортивного тестирования наиболее распространены стандартизованные лабораторные процедуры, осуществляемые на специализированных компьютеризованных стендах, включающих газоаналитическую компьютерную систему (например, OXECON ALFA фирмы JAEGGER, Германия) с велоэргометром и тредмилом, лактатный автоматический анализатор для определения накопления молочной кислоты в крови (или набор реактивов для ручного определения), аппарат для регистрации изменений кислотно-основного состояния в организме спортсмена. В более простом варианте характер энергообеспечения нагрузки можно оценить с помощью диагностического комплекса, в который помимо велоэргометра или тредбана входят газоанализатор и блок наблюдения за деятельностью сердечно-сосудистой системы.

По поводу широко используемой в спортивной практике пробы  $PWC_{170}$  (физическая работоспособность при ЧСС, равной  $170 \text{ уд} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) необходимо отметить, что ее выполнение в классическом варианте неприемлемо для оценки эффективности фармакологических средств, поскольку на фоне применения некоторых из них за счет экономизирующего или стимулирующего действия численные значения  $PWC_{170}$  существенно изменяются (например, анаприлин вызывает урежение ЧСС, а фенамин и сиднокарб — учащение).

При необходимости оценки влияния препаратов на анаэробную производительность можно использовать пробу Н. И. Волкова, с помощью которой определяется содержание молочной кислоты в крови через 3, 4, 10 и 20 мин восстановления после предельной одномоментной работы, выполняемой 3 раза с одномоментными интервалами.

Наиболее информативным для лабораторной оценки уровня работоспособности спортсмена признан тест ступенчатовозрастающей нагрузки. Этот тест также позволяет оценить максимальный уровень энергетических возможностей спортсменов в тех видах спорта, в которых требуется проявление выносливости, и метаболические изменения существенно ограничивают спортивную работоспособность. В качестве тестирующей нагрузки обычно используются бег на тредмиле или работа на велоэргометре с постепенно возрастающей интенсивностью.



При использовании велоэргометрии как нагрузочного теста обычно выбирается ступенчато-возрастающая нагрузка "до отказа". Мощность начальной нагрузки при этом составляет 1 Вт на 1 кг массы тела с увеличением на исходную величину на каждой ступени продолжительностью по 3 мин при скорости вращения педалей 60 об·мин<sup>-1</sup>. В качестве другой модели велоэргометрической нагрузки (для спортсменов с большой массой тела — обычно это гребцы) может быть предложена модель с мощностью начальной нагрузки 100 Вт для женщин и 200 Вт для мужчин с приростом по 50 Вт на каждой ступени продолжительностью 2 мин.

Подобные модели тестовой нагрузки соответствуют рекомендациям ВОЗ и признаны многими специалистами.

С помощью газоанализатора автоматически регистрируются показатели концентрации кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе, частота дыхания и ряд производных от этих показателей в расчете на 1 кг массы тела. Замеры производятся в состоянии покоя (до нагрузки), каждые 30 с во время выполнения нагрузки и в течение 10 мин восстановления. Реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку при этом оценивается по частоте сердечных сокращений (автоматически каждые 30 с), артериальному давлению (каждые 1—3 мин) и ЭКГ (до, сразу после нагрузки и через 60 мин восстановительного периода). В капиллярной крови с помощью автоматических анализаторов определяются показатели кислотно-основного состояния (рН, ВЕ, рСО<sub>2</sub>) и концентрации молочной кислоты (до нагрузки, сразу после нагрузки и через 15 мин). Динамика данных газоанализа и биохимических показателей при велоэргометрической нагрузке и в восстановительный период дает необходимую информацию о работоспособности, состоянии функциональных систем организма, реакции на физическую нагрузку и протекании восстановительных процессов. Соблюдение стандартных условий велоэргометрической нагрузки позволяет провести качественный анализ полученных данных.

**Оценка эффективности препарата.** Осуществляется на основании сопоставления всех полученных лабораторных, стендовых и субъективных данных в процессе одноразового или курсового приема препарата.

При интерпретации полученных данных по эффективности исследуемого препарата в стендовых (лабораторных) условиях следует учитывать определенную условность выявленных эффектов данного препарата, связанную с условиями тестирования.

В связи с этим выявленные эффекты, полученные на стенде, необходимо проверить в условиях, максимально приближенных к специфической спортивной деятельности. И только на основании этого можно делать заключение по эффективности исследуемого препарата у спортсменов в зависимости от конкретной их специализации. Следует отметить, что чем выше квалификация спортсмена, тем меньший процент прибавки работоспособности может иметь место при использовании лекарственных средств, на которую могут существенно влиять объективные и субъективные факторы, поэтому результаты полевых испытаний практически невозможно научно интерпретировать. Они редко принимаются во внимание при оценке действия лекарственных средств на спортивную работоспособность. Для унификации проведения испытаний и анализа полученных данных предлагаются образцы бланков для анализа эффективности клинического изучения лекарственных средств для применения в спортивной медицине (табл. 1.22, 1.23).

#### Требования, предъявляемые к составлению протокола клинических исследований

Протокол исследования составляется разработчиком препарата совместно с представителями фирмы-производителя, научной бригады исследователей, тренером и врачом команды спортсменов и утверждается на заседании специализированной комиссии Государственного фармакологического центра Минздрава Украины.

ТАБЛИЦА 1.22 — Функциональные показатели работоспособности спортсменов

№ п/п	Фамилия И. О.	Возраст, лет	Квалификация	t	W	A <sub>общ</sub>	A·кг <sup>-1</sup>	МПК	МПК·кг <sup>-1</sup>	O <sub>2</sub> D	O <sub>2</sub> D·кг <sup>-1</sup>	VE <sub>max</sub>	КП <sub>max</sub>	ДК
1														
2														
3														

Обозначения: t — время работы; W — мощность нагрузки; A, A·кг<sup>-1</sup> — работа, выполненная в тесте (кг·м, кг·м·кг<sup>-1</sup>); O<sub>2</sub>D, O<sub>2</sub>D·кг<sup>-1</sup> — кислородный долг (мл·мин, мл·мин·кг<sup>-1</sup>); VE<sub>max</sub> — максимальная легочная вентиляция, л·мин<sup>-1</sup>; КП<sub>max</sub> — максимальный кислородный пульс, мл·уд<sup>-1</sup>; ДК — дыхательный коэффициент



ТАБЛИЦА 1 23 — Биохимические показатели работоспособности спортсменов

№ п/п	Фамилия И. О.	рН			BE			pCO <sub>2</sub>			Лактат		
		исх.	п.н	восст.	исх.	п.н	восст.	исх.	п.н	восст.	исх.	п.н	восст.

Обозначения рН — условное обозначение концентрации ионов водорода в крови BE — буферная емкость, мэкв л pCO<sub>2</sub> — концентрация углекислого газа в крови лактат — концентрация молочной кислоты в крови, исх — исходный уровень, п.н — после нагрузки, восст — уровень в восстановительном периоде

Протокол исследования состоит из следующих разделов:

- введение;
- фармакологические свойства препарата;
- цели, задачи и методы исследования;
- критерии включения и исключения спортсменов-добровольцев;
- схема исследования препарата;
- схема тестирования обследуемых;
- критерии оценки эффективности препарата;
- возможные побочные эффекты препарата.

Во введении приводятся литературные данные по опыту применения аналогов исследуемого препарата в спортивной практике, указывается целесообразность исследования. В описании фармакологических свойств препарата используются представленные документы производителя, отражается предполагаемая эффективность данного препарата, приводится предполагаемый механизм действия.

В разделе “Цели, задачи и методы исследования” указываются сроки проведения исследования, вид (клиническое, пострегистрационное) и метод исследования (открытое, сравнительное).

Соблюдение критериев включения и исключения очень важно для оптимального подбора опытной и контрольной групп обследуемых, без чего невозможно адекватно оценить эффективность исследуемого препарата.

В схеме исследования препарата должны быть отражены длительность применения препарата (однократное или курсовое), суточные и разовые дозы, их вариабельность в зависимости от этапа подготовки.

В схеме тестирования обследуемых указывается и обосновывается, исходя из фармакологических свойств препарата, тип тестирования (работоспособность, выносливость, сила, скорость, координация). В зависимости от выбранного типа тестирования и фармакологических свойств исследуемого препарата обозначаются предполагаемые как прямые, так и косвенные критерии оценки

эффективности препарата (например, при тестировании работоспособности следует анализировать не только количество выполненной работы, но и влияние препарата на скорость восстановления различных физиологических и биохимических посленагрузочных характеристик).

#### Тестирование работоспособности спортсменов

При определении факторов, лимитирующих работоспособность, очень важно, как проводится ее тестирование. Обычно применяются различные модели велоэргометров и бегущих дорожек, в ряде случаев со ступенчатовозрастающей нагрузкой через определенные временные интервалы или устанавливаемые под определенным углом, что затрудняет бег и, следовательно, укорачивает время исследования. Используются также каналы, где спортсмен плавает против создаваемого течения с различной скоростью; многочисленные модели гребных тренажеров с установлением датчиков, фиксирующих силу, количество гребков и другие параметры (см. приложение 1).

Чем выше квалификация спортсмена, тем труднее повысить его работоспособность. Прирост ее даже на 1 % у спортсмена экстракласса считается очень хорошим результатом, в то время как у разрядников и лиц, занимающихся оздоровительной физической культурой, работоспособность при тех же педагогических или фармакологических воздействиях может повыситься на 10 % или 100 %. Эти соотношения следует учитывать особенно при прогнозировании действия лекарственных веществ на работоспособность или восстановление спортсменов высокой квалификации.

У спортсменов высокой квалификации можно повысить работоспособность на 1—2 % лишь в том случае, когда в экспериментах на животных “прибавка” составляет 200—400 %.

В поддержании работоспособности спортсмена большое значение имеет гормональный контроль (особенно инсулин, глюкокортикоиды,



соматотропный гормон, тиреоидные и половые гормоны). По состоянию гормонального профиля можно прогнозировать работоспособность спортсмена.

Основные факторы, лимитирующие работоспособность человека, представлены в таблице 1.13. Как видно из таблицы, к факторам, лимитирующим работоспособность спортсменов, относятся самые различные органические и функциональные состояния, которые сопровождаются недостаточностью метаболитов, кислорода, изменением кислотно-щелочного равновесия, иммуноглобулинов и компонентов комплемента, недостаточностью антиоксидантной системы, которая способствует снижению работоспособности.

Таким образом, любой фармакологический препарат, рекомендуемый врачом, должен соответствовать определенной графе таблицы. Так, например, антиоксиданты, иммуномодуляторы и макроэргические фосфаты расположены в различных графах. Целесообразно создавать комбинированные препараты, которые влияют сразу на несколько факторов, лимитирующих работоспособность и восстановление.

При тестировании фармакологических средств и ДД следует придерживаться таких требований:

1. Тесты должны исследовать параметры, имеющие непосредственное отношение к определенному виду спорта, отражая природу и потребность тренировки, а также соревнования в конкретном виде спорта.

2. Пробы должны быть четко обоснованными. Их надежность имеет огромное значение, потому что различные результаты могут быть восприняты как показатели изменений, происходящих в процессе тренировок.

3. Методы исследования должны соответствовать определенному виду спорта, максимально моделируя реальные движения в данном виде, и проводиться с регулярными интервалами, что позволит реально оценить качество тренировочного процесса.

4. Тесты должны быть безопасны, а спортсмены должны быть предупреждены о возможных рисках.

Сегодня существует следующая классификация тестов:

- лабораторные методы и тестирование в условиях спортивной тренировки;
- по структуре движения (бег, педалирование, приседания и др.);
- по мощности работы (умеренная, субмаксимальная, максимальная);

• по кратности, темпу, сочетанию нагрузок (одно- и двухмоментные, комбинированные, с равномерной и переменной нагрузкой, нагрузкой нарастающей мощности);

• специфические (бег для бегуна, плавание для пловца и др.);

• неспецифические (с одинаковой нагрузкой при всех видах двигательной деятельности);

• по возможности определять функциональные сдвиги во время нагрузки на "рабочие", и только в восстановительном периоде "послерабочие" и др.

Весьма информативно прямое измерение физической работоспособности. О физической готовности, кроме полученных при лабораторном тестировании данных, можно судить по способности спортсмена выполнять различные физические упражнения. Этот способ можно назвать прямым измерением физической работоспособности человека. Для этого разработана серия тестов, включающая семь измерений — спринт, прыжок в длину с места, бег на выносливость, сила (динамометрия) кисти, подтягивание на перекладине для мужчин и вис на согнутых руках для женщин, челночный бег, приседания. Особенно важно это для спортсменов и ветеранов спорта. При реабилитации больных, перенесших серьезные заболевания сердца, некоторые из показателей могут дать дополнительную диагностическую информацию. Сегодня современная кардиологическая клиника не обходится без моделирования работоспособности больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которая выполняется на тредбане и велоэргометре, а также с использованием степэргометрии, приседаний и др.

**Измерение мышечной силы.** Силой мышц называется максимальное проявление произвольного усилия, которое развивает группа мышц в определенных условиях. Различают статическую (изометрическую) и динамическую силу. Сокращение мышцы, во время которого развивается напряжение, без изменения ее длины, обозначают как изометрическое. Мерой статической силы является максимум изометрического напряжения. Если внешнее сопротивление при мышечном сокращении преодолевается (например, при поднятии тяжести), то мышца укорачивается и происходит движение. В данном случае мерой концентрической силы является максимальное сопротивление, которое мышцы преодолевают на всем пути движения. Этот тип силы называют динамическим и измеряют методом поднятия тяжестей, используя изотонические и изокINETические тесты. Из-за трудности фиксирования скорости движения,



определение динамической силы весьма сложно, поэтому обычно ограничиваются измерением статической силы и выносливостью мышц. Силу кисти (правой и левой отдельно) обычно измеряют динамометром Коллена. Силу разгибателей туловища измеряют с помощью станкового динамометра. Универсальные динамометрические установки предназначены для измерения силы мышц плеча и плечевого пояса, разгибателей бедра и голени, а также сгибателей туловища. Для измерения силы и выносливости мышц используют электрические динамометры с тензодатчиками. Обычно измеряют время, в течение которого спортсмен способен выдержать статическое напряжение, равное 50 % или 75 % максимума.

Для определения "взрывной" силы ног производят однократные прыжковые упражнения, которые выполняются с максимальной мощностью с тензометрической платформы. При выполнении упражнений регистрируют "опорные" реакции — максимальную силу отталкивания (двумя ногами) и время достижения максимальной силы. С помощью полученных данных рассчитывают "градиент силы" ( $F/T$ ).

Для оценки "взрывной" силы рук проводят выполнение однократного движения руками с максимальной мощностью.

**Характеристика скоростных качеств спортсмена.** В большинстве случаев скорость зависит от генетических детерминант и мало поддается как тренировке, так и влиянию лекарственных средств. Прирожденные спринтеры имеют более высокий процент быстрых мышечных волокон по сравнению с бегунами на длинные дистанции. Скорость является весьма наглядным показателем — с увеличением возраста она первой идет на спад, в отличие от силы и выносливости. Различают циклическую последовательность двигательной активности (бег) и ациклическую (бросок) форму. Для тестирования скоростных качеств спортсмена в условиях стендового эксперимента и в "полевых" условиях используют тредбан и ряд тестов, приведенных в таблицах 1.24 и 1.25. Влияющие на скоростные качества спортсменов психостимулирующие препараты, запрещенные WADA, действуют на перераспределение доли вкладов основных систем энергообеспечения в суммарные энергозатраты. На фоне сиднокарба вклад окислительной энергетической системы в суммарные энергозатраты оказался доминирующим (более 48,0 %).

**Психоэмоциональная устойчивость и координация движений.** Психоэмоциональная устойчивость играет огромную роль, особенно это касается спорт-

сменов высокого класса (олимпийские чемпионы и чемпионы мира), мастеров спорта международного класса, а также мастеров спорта, разрядников и др. Степень нервно-психических и физических нагрузок настолько велика, что для достижения наивысших результатов спортсмен должен абсолютно контролировать свой психоэмоциональный статус. Психологическая тренировка должна быть неотъемлемой частью целостного тренировочного процесса и выполняться наряду с другими тренировочными элементами. Особенно это касается видов спорта, в которых требуется предельная концентрация для выполнения поставленной задачи, например шахматы, где шахматист испытывает колоссальные интеллектуальные перегрузки, в то время как физические нагрузки малы, или стрельба из всех видов оружия (кроме лука, где натяжение тетивы составляет 40 кг). Для нормализации нервно-психического статуса после напряженной тренировки, и особенно после соревнований, используют специальные приемы мышечной релаксации, цветовые и музыкальные воздействия, психорегулирующую аутогенную тренировку, некоторые разрешенные медикаментозные средства для регуляции нервных процессов.

Координация движений имеет огромное значение для таких видов спорта, как фигурное катание, гимнастика, прыжки в воду, стрельба и др., где требуется филигранное выполнение движений. При усталости теряется координация, что важно не только в перечисленных дисциплинах, но и в циклических видах спорта, так как нарушение координации свидетельствует о снижении работоспособности, перетренированности, снижении восстановительных свойств организма и может значительно ухудшить спортивные результаты.

**Экспериментальное стендовое тестирование.** В практике спортивной медицины используются различные функциональные пробы, всего их более 100, однако здесь приведены только те, которые зарекомендовали себя как наиболее достоверные, известные и давно используемые в практике (тем более, что многие из них представляют собой модификации ранее известных тестов). Двигательные тесты чаще других применяются в спортивной медицине для диагностики функциональной готовности и физической работоспособности спортсменов (табл. 1.24).

В данной таблице приведены тесты, применяемые для обследования спортсменов в лабораторных условиях. Все они проверены практикой спортивной медицины и обладают достаточной информативностью, а также представлена схема



ТАБЛИЦА 1.24 — Методы оценки физической работоспособности в стендовом эксперименте

Метод тестирования	Цель и результаты теста	Принципиальная схема фармакологической коррекции
<b>Максимальные тесты</b>		
Определение МПК	Определение индивидуальных величин МПК имеет важное значение для спортивной практики, поскольку позволяет получать информацию о мощности окислительного фосфорилирования, аэробной работоспособности	Препараты энергетического действия (АТФ, неотон, глюкоза с витамином С), адаптогены, витамины, антиоксиданты и др.
Тест на "удержание" критической мощности нагрузки	Определение способности к удержанию максимальной скорости аэробной энергопродукции. Спортсмен выполняет работу предельной длительности на уровне критической мощности или скорости. Результаты теста характеризуют максимальную аэробную емкость систем энергообеспечения	Углеводное насыщение, адаптогены растительного и животного происхождения, витамины и микроэлементы, гидробионты и др.
Определение максимального кислородного долга (МКД)	Величина МКД характеризует способность к выполнению анаэробных мышечных нагрузок и зависит от емкости анаэробных энергоисточников. КД — это количество кислорода, потребляемое сверх уровня основного обмена в восстановительном периоде. Максимум КД является мерой анаэробной мощности	Продукты пчеловодства (мед, цветочная пыльца, прополис), антиоксиданты, антигипоксанты, фитотон, адаптон, препараты энергетического действия
Определение максимальной мощности мышечной работы	Данный тест характеризует спринтерские способности спортсменов циклических видов спорта, т. е. когда продолжительность максимальной мощности мышечной работы не превышает 15–20 с, а развиваемая при этом скорость достигает максимальных значений	Витамины и микроэлементы, цитаминны, биогенные стимуляторы, адаптогены растительного и животного происхождения
Простые анаэробные тесты. Тест Szogy-Chere-betiu; 1-минутный тест; Вингатский анаэробный тест. Определение максимальной физической работоспособности по Торнваллу	Оценивают анаэробные характеристики спортсменов и рассчитывают соответствие тренировочных нагрузок уровню физической работоспособности  В основе теста лежит обратная зависимость: чем выше интенсивность работы, тем короче ее продолжительность и тем меньше ее количество	Препараты энергетического и пластического действия, ноотропы как средства, ускоряющие обучение и восстановление Адаптогены, цитаминны, гидробионты, креатинфосфат и др.
<b>Субмаксимальные тесты</b>		
Тест Новакки	Определяют время, в течение которого спортсмен способен выполнять нагрузку определенной, зависящей от его массы тела, продолжительности. По результатам теста судят об общей физической работоспособности и функциональной готовности спортсменов	Адаптогены, витаминные комплексы, цитаминны, углеводное насыщение и др.
Тест PWC <sub>170</sub> (для ДД, не влияющих на ЧСС)	Тест основан на определении мощности мышечной нагрузки, при которой ЧСС повышается до 170 уд·мин <sup>-1</sup> . ЧСС используют как надежный критерий физической работоспособности	Продукты пчеловодства, гидробионты, левотон, креатинфосфат, L-карнитин и др.
Определение границ аэробно-анаэробного перехода, или аэробного порога (АП)	Мощность нагрузки при работе возрастающей интенсивности, при которой начинаются фиксируемые лабораторными методами анаэробные процессы, обозначают как порог анаэробного обмена или зону аэробно-анаэробного перехода. АП определяют в процессе однократной нагрузки со ступенчатым повышением мощности. Результаты оцениваются по принципу: чем выше мощность работы (потребление O <sub>2</sub> ) при пороговом уровне накопления лактата в крови, тем выше работоспособность. На индивидуальный уровень АП влияют пол, возраст и уровень физической подготовки	Биогенные стимуляторы, цитаминны, адаптогены, витамины, креатинфосфат, L-карнитин, гидробионты, антиоксиданты, препараты энергетического и пластического действия и др.
Проба для определения времени максимизации контрактильности миокарда (ВМКМ)	ВМКМ — это время, необходимое для оптимальной адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке, при которой увеличивается не только ЧСС, но и систолический объем крови, лимитированный резервным объемом крови, содержащейся в желудочках. Диагностируется не только уровень тренированности, но и выявляются скрытые формы поражения миокарда в тренировочном процессе	Адаптогены растительного и животного происхождения, витаминные комплексы и макро- и микроэлементы, бикарбонат натрия, фосфаты и аспарагиновая кислота, лекарства из пант оленей, антиоксиданты и др.



Метод тестирования	Цель и результаты теста	Принципиальная схема фармакологической коррекции
Проба Летунова	Это трехмоментная комбинированная функциональная проба для оценки адаптации организма спортсмена к скоростной работе и работе "на выносливость". При первой нагрузке спортсмен выполняет приседания, при второй — бег на месте в максимальном темпе, при третьей — бег на месте в определенном темпе. Результаты пробы оцениваются путем изучения типов реакции.	Углеводное насыщение, продукты пчеловодства (мед, цветочная пыльца, прополис), адаптогены, витамины, креатинфосфат, L-карнитин и др.
Гарвардский степ-тест	Изучение восстановительных процессов (динамика ЧСС) после дозированной мышечной работы. Результаты тестирования выражаются в условных единицах в виде индекса Гарвардского степ-теста (ИГСТ). Особенно высокие величины индекса обнаруживаются у представителей видов спорта циклического характера, уделяющих особое внимание развитию выносливости.	Цитаминны, углеводное насыщение, адаптогены, антиоксиданты, гидробионты, препараты энергетического и пластического действия и др.
<b>Пробы с уменьшением венозного возврата</b>		
Проба с натуживанием	Оценка пробы с помощью измерения максимального АД. Для дозирования силы натуживания применяются любые манометрические системы, соединенные с мундштуком, в который спортсмен производит выдох. Проба представляет специальный интерес в видах спорта, в которых натуживание является составным элементом спортивной деятельности (тяжелая атлетика, толкание ядра, метание молота).	Препараты энергетического действия (АТФ, неотон, глюкоза с витамином С), антиоксиданты и антигипоксанты, адаптогены, витамины, макро- и микроэлементы и др.
Ортостатическая проба	При нормальной ортостатической устойчивости реакция на пассивную пробу более выражена, чем на активную. Признаками ортостатической неустойчивости являются резкое падение АД и очень большой прирост ЧСС. Эта проба дает важную информацию прежде всего в тех видах спорта, для которых характерно изменение положения тела в пространстве.	Антикоагулянты прямого действия, биогенные стимуляторы, адаптогены, витаминные комплексы, продукты пчеловодства. Углеводное насыщение, препараты из пант оленей и др.

фармакологической коррекции методов оценки физической работоспособности в спортивной медицине.

**Тестирование в полевых условиях.** Выносливость, исследуемая в различных видах спорта, может существенно отличаться, поскольку, бег на коньках и лыжах, велогонки существенно отличаются как по технике выполнения, так и по физическим нагрузкам на единицу времени. Так называемые "полевые" тесты могут проводиться тренером в любое время в течение тренировочного процесса. Результаты "полевых" тестов могут быть более обоснованными, так как они более точно имитируют условия тренировок и соревнований. Критериями для оценки служат функциональные сдвиги после нагрузки, их соответствие выполненной работе, стабильность при повторении и быстрота восстановления. Наиболее широко этот вопрос изучен В. А. Карпманом и его сотрудниками (Карпман, 1988). Об увеличении тренированности свидетельствует увеличение объема, интенсивности и результативности выполненной работы. При проведении проб со специфическими нагрузками циклического характера регистрируются два по-

казателя: скорость движения и ЧСС (табл. 1.25). В спортивно-медицинской практике для дозирования нагрузок нашли применение специальные приспособления, например плавательный тредбан для пловцов, гребной эргометр для гребцов и др.

В таблице 1.25 представлены наиболее распространенные и доступные по способу проведения специфические тесты, а также недопинговые фармакологические препараты и ДД, предназначенные для коррекции физической работоспособности после значительных нагрузок.

Далее приводим сравнительную таблицу лабораторных и "полевых" тестов, используемых для определения выбранных переменных физиологических параметров (табл. 1.26).

**Клинико-биохимический контроль.** Контроль за эффективностью тренировочного процесса осуществляется с учетом целого комплекса исследований, среди которых и клинико-биохимические показатели.

Объектами биохимического исследования являются выдыхаемый воздух и биологические жидкости — кровь, моча, слюна, пот, а также мышечная ткань.



ТАБЛИЦА 1.25 — Применение тестов, проведенных в "полевых" условиях, для оценки действия ДД

Тест	Оценка результатов теста	Принципы фармакологической коррекции
Проба с повторными нагрузками	В полученных результатах оцениваются: уровень и стабильность показанных результатов, уровень функциональных сдвигов (реакция) на нагрузку и стабильность (устойчивость) адаптационных реакций	Адаптогены растительного и животного происхождения, цитаминны, витаминно-минеральные комплексы и др.
Проба с дополнительными нагрузками	Сравнительная оценка реакций организма спортсмена на стандартную нагрузку до и после тренировки. Реакция оценивается по показателям ЧСС и АД. Тест достаточно информативен для оценки работоспособности и выносливости, а также о приспособляемости сердечно-сосудистой системы к нагрузке в процессах восстановления	Углеводно-белково-липидные смеси, продукты пчеловодства, биогенные стимуляторы, гидробионты, антиоксиданты и антигипоксантаы, и др.
Тестирование физической работоспособности с помощью специфических нагрузок на основе принципа Съестранда	Исследование физической работоспособности на основе принципа Съестранда получило широкое распространение в спортивно-медицинской практике. Большие возможности предоставляют варианты этого теста, в которых велоэргометрические нагрузки заменены другими видами мышечной работы, аналогичными по своей двигательной структуре нагрузкам, применяемым в естественных условиях спортивной деятельности. При оценке результатов тестов обращают внимание на ЧСС и АД	Углеводное насыщение, препараты энергетического и пластического действия, витаминно-минеральные комплексы, адаптогены растительного и животного происхождения и др.
Проба с бегом	Достоинствами теста являются методическая простота, возможность получения данных об уровне физической работоспособности с помощью достаточно специфической нагрузки — бега. Тест не требует максимальных усилий от спортсмена, может проводиться в любых условиях и позволяет судить о динамике физической работоспособности спортсменов	Препараты энергетического и пластического действия, цитаминны, витаминно-минеральные комплексы, продукты пчеловодства, цитаминны и др.
Проба с проплыванием дистанции	Данная проба основана на плавании вольным стилем. Методика проведения пробы предусматривает выполнение двух заплывов с разной скоростью. Проба является универсальной и позволяет выявить уровень физической подготовленности представителей разных водных видов спорта	Адаптогены растительного и животного происхождения, антиоксиданты и антигипоксантаы, биогенные стимуляторы и др.
Проба с бегом на лыжах	При проведении пробы в качестве нагрузки используется бег на лыжах, т. е. локомоции, типичные для лыжников, биатлонистов, двоеборцев. По результатам теста оценивается физическая работоспособность	Углеводное насыщение, витаминно-минеральные комплексы, адаптогены растительного и животного происхождения и др.
Проба с бегом на коньках	Проба разработана для фигуристов. Спортсмену предлагают выполнить две нагрузки на "восьмерке". Степень повышения физической работоспособности у отдельных фигуристов определяется подбором упражнений, ледовой подготовкой, числом повторений и интенсивностью выполнения элементов фигурного катания, паузами отдыха между ними	Препараты энергетического и пластического действия, биогенные стимуляторы, адаптогены, цитаминны и др.
Проба с передвижением на велосипеде	Этот тест проводится в естественных условиях тренировки велосипедистов на велотреке или шоссе. В качестве физических нагрузок используются два заезда на велосипеде с разной скоростью в каждом заезде	Углеводно-белково-липидные смеси, витаминны, гидробионты, продукты пчеловодства, адаптогены растительного и животного происхождения и др.
Проба с прохождением дистанции в гребном спорте	Проба заключается в том, что спортсмен должен три раза пройти дистанцию, каждый раз быстрее предыдущего. Дистанция подбирается так, чтобы время, затрачиваемое на ее прохождение, было немногим более 2 мин. Это позволяет регистрировать ЧСС в условиях устойчивого состояния сердечной деятельности. Проба предназначена для оценки физической работоспособности гребцов в естественных условиях с помощью телепульсометрии	Биогенные стимуляторы, препараты из пант оленей, витаминно-минеральные комплексы, антиоксиданты, адаптогены, L-карнитин, креатинфосфат, элтон, леветон, углеводное насыщение и др.
Проба с отягощением	Данная проба основана на использовании нагрузок, характерных для тяжелоатлетов — подъемов штанги — и заключается в выполнении двух серий нагрузок, разделенных интервалами отдыха; реакция организма оценивается по данным измерения ЧСС. Проба предусматривает расчет мощности (W) механической работы, которую спортсмен выполняет при подъеме и опускании штанги	Цитаминны, продукты пчеловодства, биогенные стимуляторы, адаптогены растительного и животного происхождения, витаминно-минеральные комплексы и др.



Тест	Оценка результатов теста	Принципы фармакологической коррекции
Тест Купера	Определение максимально возможной дистанции, которую спортсмен может пробежать в течение 12 мин. Тест выполняется на любой точно измеренной дорожке, по которой возможен гладкий легкоатлетический бег. Тест требует выполнения очень тяжелой физической нагрузки, что относит его к группе максимальных тестов. Результаты тестирования оцениваются по специальной таблице, в которой учитывается влияние таких факторов, как пол и возраст	Антиоксиданты и антигипоксантаы, углеводное насыщение, креатинфосфат, L- карнитин, адаптогены, витаминно-минеральные комплексы, гидробионты, элтон, фитотон, биогенные стимуляторы и др.

ТАБЛИЦА 1.26 — Сопоставление лабораторных и "полевых" тестов для исследования работоспособности

Переменный параметр	Лабораторный тест	"Полевой" тест
Аэробная энергия	$\dot{V}O_{2max}$ на тредбане	Бег в течение 12 мин
Анаэробная энергия	30-секундный Вингетский тест; 60-секундный вертикальный прыжок	60- или 120-секундный бег. Бег до изнеможения, бег на 50 м
Мышечная сила	Кабельный тензометр. Максимум одно повторение. Изокинетическое пиковое вращение	Максимум одно повторение. Прыжок в длину с места
Мышечная выносливость	Изокинетический показатель утомления	Число приседаний за 60 с
Гибкость	Гониометр. Флексометр Лихтера	Тест "касание пола" Тест на гибкость из положения сидя

*Выдыхаемый воздух* — один из основных объектов исследования процессов энергетического обмена в организме, использования отдельных энергетических источников в энергообеспечении мышечной деятельности. В нем определяют количество потребляемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа. Соотношение этих показателей в определенной мере отражает интенсивность процессов энергообмена, долю в них анаэробных и аэробных механизмов ресинтеза АТФ.

*Кровь* используется как один из наиболее важных объектов биохимических исследований, поскольку в ней отражаются все метаболические изменения в тканевых жидкостях и лимфе организма. По изменению состава крови либо жидкой ее части — плазмы можно судить о гомеостатическом состоянии внутренней среды организма или изменении его при спортивной деятельности.

Для многих исследований требуется небольшое количество крови (0,01—0,05 мл), поэтому ее берут из безымянного пальца руки либо из ребра мочки уха. После выполненной физической работы забор крови рекомендуется проводить через 3—7 мин, когда наступают наибольшие биохимические изменения в ней.

При физических нагрузках и воздействии других факторов среды, а также при патологических изменениях обмена веществ или после применения фармакологических средств содержание от-

дельных компонентов крови существенно изменяется, следовательно, по результатам анализа крови можно охарактеризовать состояние здоровья человека, уровень его тренированности, протекание адаптационных процессов и др. В последние годы в связи с угрозой заражения СПИДом исследования крови необходимо проводить с соблюдением всех предусмотренных мер защиты.

*Моча* в определенной степени отражает работу почек — основного выделительного органа организма, а также динамику обменных процессов в различных органах и тканях, поэтому по изменению количественного и качественного ее состава можно судить о состоянии отдельных звеньев обмена веществ, избыточному их поступлению, нарушению гомеостатических реакций в организме, в том числе связанных с мышечной деятельностью. С мочой из организма выводятся избыток воды, многие электролиты, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, гормоны, витамины, чужеродные вещества. Суточное количество мочи (диурез) в норме в среднем составляет 1,5 л. Мочу собирают в течение суток, что вносит определенные затруднения в проведение исследований. Иногда ее берут дробными порциями (например, через 2 ч), при этом фиксируют порции, полученные до выполнения физической нагрузки и после нее. Моча не может быть достоверным объектом исследования после кратковременных



тренировочных нагрузок, поскольку весьма сложно сразу собрать необходимое для ее анализа количество.

При различных функциональных состояниях организма в моче могут появляться химические вещества, не характерные для нормы: глюкоза, белок, кетоновые тела, желчные пигменты, форменные элементы крови и др. Определение этих веществ в моче может использоваться в биохимической диагностике отдельных заболеваний, а также в практике спорта для контроля эффективности тренировочного процесса, состояния здоровья спортсмена.

Слюна обычно используется параллельно с другими биохимическими *компонентами*. В ней определяют электролиты ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ), активность ферментов (амилазы), pH. Существует мнение, что слюна, обладая меньшей, чем кровь, буферной емкостью, лучше отражает изменения кислотно-основного равновесия организма человека. Однако как объект исследования слюна не получила широкого распространения, поскольку состав ее зависит не только от физических нагрузок и связанных с ними изменений внутритканевого обмена веществ, но и от состояния сытости ("голодная" или "сытая" слюна).

*Пот* в отдельных случаях представляет интерес как объект исследования. Необходимое для анализа его количество собирают с помощью хлопчатобумажного белья или полотенца, которое замачивают в дистиллированной воде для извлечения различных компонентов пота. Экстракт выпаривают в вакууме и подвергают анализу.

*Мышечная ткань* является очень показательным объектом биохимического контроля мышечной деятельности, однако используется редко, поскольку образец мышечной ткани необходимо брать методом игольчатой биопсии. Для этого над исследуемой мышцей делают небольшой разрез кожи и с помощью специальной иглы берут кусочек (проба) мышечной ткани (2—3 мг), которую сразу замораживают в жидком азоте и в дальнейшем подвергают структурному и биохимическому анализу. В пробах определяют количество сократительных белков (актина и миозина), АТФазную активность миозина, показатели энергетического потенциала (содержание АТФ, гликогена, креатинфосфата), продукты энергетического обмена, электролиты и другие вещества. По их содержанию судят о составе и функциональной активности мышц, ее энергетическом потенциале, а также изменениях, которые происходят при воздействии однократной физической нагрузки или долговременной тренировки.

В процессе проведения клинико-биохимического контроля в практике спорта используются следующие биохимические показатели:

- энергетические субстраты (АТФ, КрФ, глюкоза, свободные жирные кислоты);
- ферменты энергетического обмена (АТФаза, КрФкиназа, цитохромоксидаза, лактатдегидрогеназа и др.);
- промежуточные и конечные продукты обмена углеводов, липидов и белков (молочная и пировиноградная кислоты, кетоновые тела, мочевина, креатинин, креатин, мочевая кислота, углекислый газ и др.); показатели кислотно-основного состояния крови (pH крови, парциальное давление  $\text{CO}_2$ , резервная щелочность или избыток буферных оснований и др.);
- регуляторы обмена веществ (ферменты, гормоны, витамины, активаторы, ингибиторы);
- минеральные вещества в биохимических жидкостях (например, бикарбонаты и соли фосфорной кислоты определяют для характеристики буферной емкости крови);
- содержание общего белка, количество и соотношение белковых фракций в плазме крови;
- анаболические стероиды и другие запрещенные средства в практике спорта (допинг), выявление которых — задача допингового контроля.

Среди показателей углеводного обмена наибольшее практическое значение имеют глюкоза и молочная кислота (лактат).

**Глюкоза.** Содержание глюкозы в крови поддерживается на относительно постоянном уровне специальными регуляторными механизмами в пределах  $3,3\text{--}5,5\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  (80—120 мг %). Изменение ее содержания в крови при мышечной деятельности индивидуально и зависит от уровня тренированности организма, мощности и продолжительности физических упражнений. Кратковременные физические нагрузки субмаксимальной интенсивности могут вызывать повышение содержания глюкозы в крови за счет усиленной мобилизации гликогена печени. Длительные физические нагрузки приводят к снижению содержания глюкозы в крови. У нетренированных лиц это снижение более выражено, чем у тренированных. Повышенное содержание глюкозы в крови свидетельствует об интенсивном распаде гликогена печени либо относительно малом использовании глюкозы тканями, а пониженное ее содержание — об исчерпании запасов гликогена печени либо интенсивном использовании глюкозы тканями организма.



По изменению содержания глюкозы в крови судят о скорости аэробного окисления ее в тканях организма при мышечной деятельности и интенсивности мобилизации гликогена печени. Этот показатель обмена углеводов редко используется самостоятельно в спортивной диагностике, поскольку уровень глюкозы в крови зависит не только от воздействия физических нагрузок на организм, но и от эмоционального состояния человека, гуморальных механизмов регуляции, питания и других факторов.

У здорового человека в моче глюкоза отсутствует, однако может появиться при интенсивной мышечной деятельности, эмоциональном возбуждении перед стартом и при избыточном поступлении углеводов с пищей (алиментарная глюкозурия) в результате увеличения ее уровня в крови (состояние *гипергликемии*). Появление глюкозы в моче при физических нагрузках свидетельствует об интенсивной мобилизации гликогена печени, постоянное наличие ее в моче является диагностическим тестом заболевания сахарным диабетом.

**Молочная кислота.** Гликолитический механизм ресинтеза АТФ в скелетных мышцах заканчивается образованием молочной кислоты, которая затем поступает в кровь. Выход ее в кровь после прекращения работы происходит постепенно, достигая максимума на 3—7-й минуте после окончания работы. Содержание молочной кислоты в крови в норме в состоянии относительного покоя составляет  $1,0\text{--}1,5\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  ( $15\text{--}30\text{ мг \%}$ ) и существенно возрастает при выполнении интенсивной физической работы. При этом накопление ее в крови совпадает с усиленным образованием в мышцах, которое существенно повышается после напряженной кратковременной нагрузки и может достичь до  $30\text{ ммоль}\cdot\text{кг}^{-1}$  массы при изнеможении. Количество молочной кислоты больше в венозной крови, чем в артериальной. С увеличением мощности нагрузки содержание ее в крови может возрастать у нетренированного человека до  $5\text{--}6\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ , у тренированного — до  $20\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  и выше. В аэробной зоне физических нагрузок лактат составляет  $2\text{--}4\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ , в смешанной —  $4\text{--}10\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ , в анаэробной — более  $10\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ . Условная граница анаэробного обмена соответствует  $4\text{ ммоль}$  лактата в  $1\text{ л}$  крови и обозначается как порог анаэробного обмена (ПАНО), или лактатный порог (ЛП). Снижение содержания лактата у одного и того же спортсмена при выполнении стандартной нагрузки на разных этапах трениро-

вочного процесса свидетельствует об улучшении тренированности, а повышение — об ухудшении ее. Значительные концентрации молочной кислоты в крови после выполнения максимальной работы свидетельствуют о более высоком уровне тренированности при хорошем спортивном результате или о большей метаболической емкости гликолиза, большей устойчивости его ферментов к смещению рН в кислую сторону. Таким образом, изменение концентрации молочной кислоты в крови после выполнения определенной физической нагрузки связано с состоянием тренированности спортсмена. По изменению ее содержания в крови определяют анаэробные гликолитические возможности организма, что важно при отборе спортсменов, развитии их двигательных качеств, контроле тренировочных нагрузок и хода процессов восстановления организма.

Среди показателей липидного обмена наиболее важны свободные жирные кислоты, кетоновые тела, холестерол, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и фосфолипиды.

**Свободные жирные кислоты.** Являясь структурными компонентами липидов, уровень свободных жирных кислот в крови отражает скорость липолиза триацилглицеролов в печени и жировых депо. В норме содержание их в крови составляет  $0,1\text{--}0,4\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  и увеличивается при длительных физических нагрузках.

По изменению содержания свободных жирных кислот в крови контролируют степень подключения липидов к процессам энергообеспечения мышечной деятельности, а также экономичность энергетических систем или степень сопряжения между липидным и углеводным обменом. Высокая степень сопряжения этих механизмов энергообеспечения при выполнении аэробных нагрузок является показателем высокого уровня функциональной подготовки спортсмена.

**Кетоновые тела.** Образуются они в печени из ацетил-КоА при усиленном окислении жирных кислот в тканях организма. Кетоновые тела из печени поступают в кровь и доставляются к тканям, в которых большая часть используется как энергетический субстрат, а меньшая выводится из организма. Уровень кетоновых тел в крови в определенной степени отражает скорость окисления жиров. Содержание их в крови в норме относительно небольшое —  $8\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ . При накоплении в крови до  $20\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  (*кетонемия*) они могут появиться в моче, тогда как в норме в моче кетоновые тела не выявляются. Появление их в моче (*кетонурия*) у здоровых людей наблюдается



при голодании, исключении углеводов из рациона питания, а также при выполнении физических нагрузок большой мощности или длительности. Этот показатель имеет также диагностическое значение при выявлении заболевания сахарным диабетом, тиреотоксикозом.

По увеличению содержания кетоновых тел в крови и появлению их в моче определяют переход энергообразования с углеводных источников на липидные при мышечной активности. Более раннее подключение липидных источников указывает на экономичность аэробных механизмов энергообеспечения мышечной деятельности, что взаимосвязано с ростом тренированности организма.

**Холестерол.** Это представитель стероидных липидов, не участвующий в процессах энергообразования в организме. Содержание его в плазме крови в норме составляет  $3,9-6,5$  ммоль·л<sup>-1</sup> и зависит от пола (у мужчин выше), возраста (у детей ниже), диеты (у вегетарианцев ниже), двигательной активности. Постоянное увеличение уровня холестерина и его отдельных липопротеиновых комплексов в плазме крови служит диагностическим тестом развития тяжелого заболевания — *атеросклероза*, сопровождающегося поражением кровеносных сосудов. Установлена зависимость коронарных нарушений от концентрации холестерина в крови. При поражении сосудов сердца наблюдается ишемия миокарда или инфаркт, а сосудов мозга — инсульты, сосудов ног — атрофия конечностей. В работах последних лет показано, что выведению из организма человека холестерина способствуют пищевые волокна (клетчатка), содержащиеся в овощах, фруктах, черном хлебе и других продуктах, а также лецитин и систематические занятия физическими упражнениями.

**Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ).** При физических нагрузках усиливаются процессы перекисного окисления липидов и накапливаются продукты этих процессов, что является одним из факторов, лимитирующих физическую работоспособность, поэтому при биохимическом контроле реакции организма на физическую нагрузку, оценке специальной подготовленности спортсмена, выявлении глубины биодеструктивных процессов при развитии стресс-синдрома проводят анализ содержания продуктов перекисного окисления в крови: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а также супероксиддисмутазную, глутатионпероксидазную, глутатионредуктазную и каталазную активность.

**Фосфолипиды.** Содержание фосфолипидов в норме в крови составляет  $1,52-3,62$  г·л<sup>-1</sup>. Повышение их уровня в крови наблюдается при диабете, заболеваниях почек, гипофункции щитовидной железы и других нарушениях обмена, а понижение — при жировой дистрофии печени, т. е. при поражении структуры печени, в которых они синтезируются. Для стимуляции синтеза фосфолипидов и снижения содержания в крови триацилглицеролов необходимо увеличить потребление с пищей липотропных веществ. Поскольку длительные физические нагрузки сопровождаются жировой дистрофией печени, в спортивной практике иногда используют контроль содержания триацилглицеролов и фосфолипидов в крови.

Из показателей белкового обмена в клинико-биохимическом контроле в спорте используют гемоглобин, миоглобин, актин, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин и креатин.

**Гемоглобин.** Основным белком эритроцитов крови является гемоглобин, который выполняет кислородтранспортную функцию. Он содержит железо, связывающее кислород воздуха. Концентрация гемоглобина в крови зависит от пола и составляет в среднем  $7,5-8,0$  ммоль·л<sup>-1</sup> ( $120-140$  г·л<sup>-1</sup>) у женщин и  $8,0-10,0$  ммоль·л<sup>-1</sup> ( $140-160$  г·л<sup>-1</sup>) у мужчин, а также от степени тренированности. При мышечной деятельности резко повышается потребность организма в кислороде, что удовлетворяется более полным извлечением его из крови, увеличением скорости кровотока, а также постепенным увеличением количества гемоглобина в крови за счет изменения общей массы крови. С ростом уровня тренированности спортсменов в видах спорта на выносливость концентрация гемоглобина в крови у женщин возрастает в среднем до  $130-150$  г·л<sup>-1</sup>, у мужчин — до  $160-180$  г·л<sup>-1</sup>. Увеличение содержания гемоглобина в крови в определенной степени отражает адаптацию организма к физическим нагрузкам в гипоксических условиях.

При интенсивных тренировках, особенно у женщин, занимающихся циклическими видами спорта, а также при нерациональном питании происходит разрушение эритроцитов крови и снижение концентрации гемоглобина до  $90$  г·л<sup>-1</sup> и ниже, что рассматривается как железодефицитная «спортивная анемия». В этом случае следует изменить программу тренировочных занятий, а в рационе питания увеличить содержание белковой пищи, железа и витаминов группы В.



По содержанию гемоглобина в крови можно судить об аэробных возможностях организма, эффективности аэробных тренировочных занятий, состоянии здоровья спортсмена.

**Миоглобин.** В саркоплазме скелетных и сердечной мышц находится высокоспециализированный белок, выполняющий функцию транспорта кислорода подобно гемоглобину. Содержание миоглобина в крови в норме незначительное ( $10-70 \text{ нг} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

Под влиянием физических нагрузок, при патологических состояниях организма он может выходить из мышц в кровь, что приводит к повышению его содержания в крови и появлению в моче (миоглобинурия). Количество миоглобина в крови зависит от объема выполненной физической нагрузки, а также от степени тренированности спортсмена, поэтому данный показатель может быть использован для диагностики функционального состояния работающих скелетных мышц.

**Актин.** Содержание актина в скелетных мышцах как структурного и сократительного белка существенно увеличивается в процессе тренировки. По его содержанию в мышцах можно было бы контролировать развитие скоростно-силовых качеств спортсмена при тренировке, однако определение его содержания в мышцах связано с большими методическими затруднениями. Тем не менее после выполненных физических нагрузок отмечается появление актина в крови, что свидетельствует о разрушении либо обновлении миофибриллярных структур скелетных мышц. В крови содержание актина определяют радиоиммунологическим методом и по его изменению судят о переносимости физических нагрузок, интенсивности восстановления миофибрилл после мышечной работы.

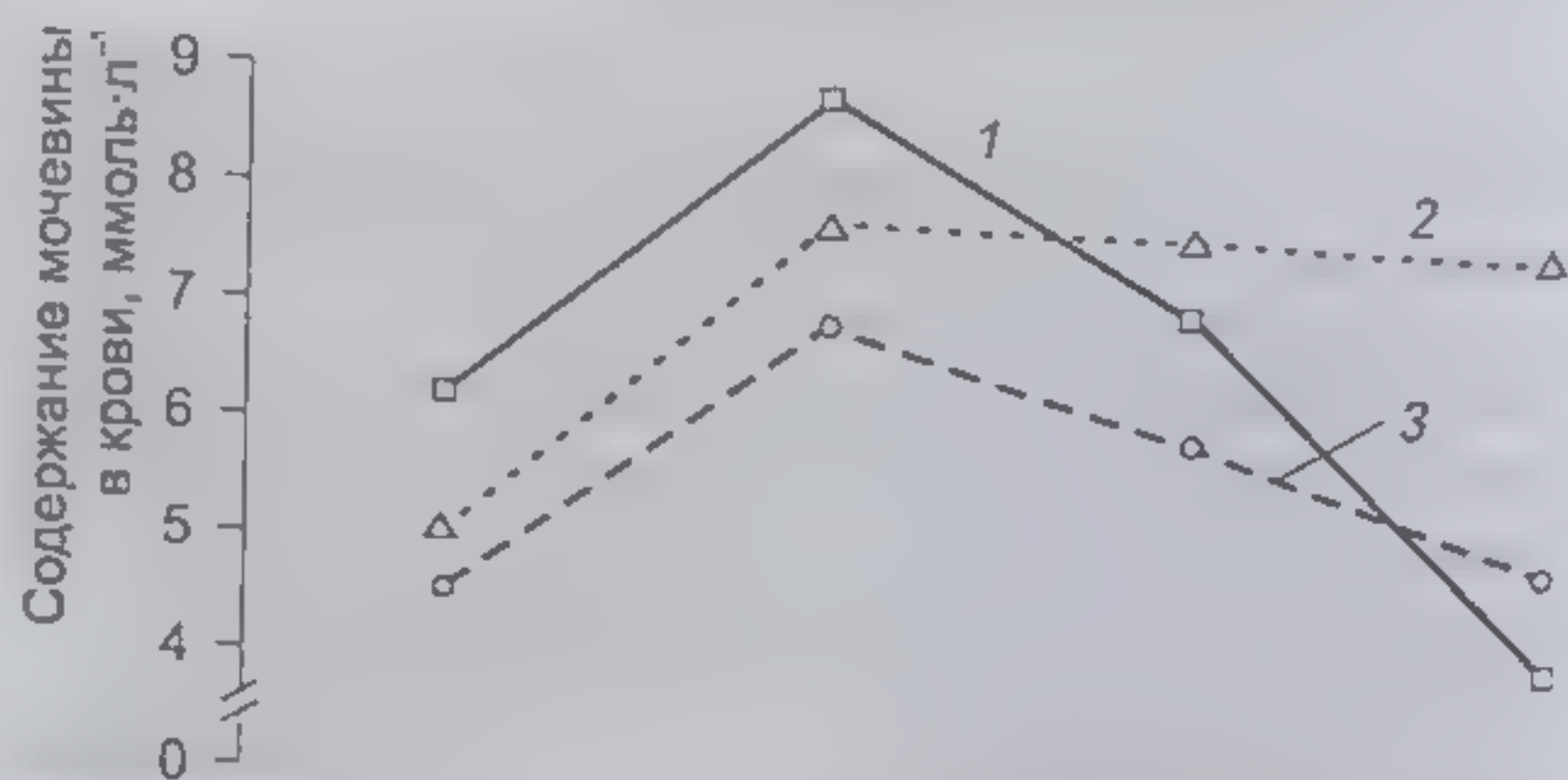
**Альбумины и глобулины.** Это низкомолекулярные основные белки плазмы крови. Альбумины составляют 50—60 % всех белков сыворотки крови, глобулины — 35—40 %. Они выполняют разнообразные функции в организме: входят в состав иммунной системы, особенно глобулины, и защищают организм от инфекций, участвуют в поддержании pH крови, транспортируют различные органические и неорганические вещества (в том числе лекарственные средства и их метаболиты), используются для построения других веществ. Количественное соотношение их в сыворотке крови в норме относительно постоянно и отражает состояние здоровья человека. Соотношение этих белков изменяется при утомлении, многих

заболеваниях и может использоваться в спортивной медицине как диагностический показатель состояния здоровья.

**Мочевина.** При усиленном распаде тканевых белков, избыточном поступлении в организм аминокислот в печени в процессе связывания токсического для организма человека аммиака синтезируется нетоксическое азотсодержащее вещество — мочевина. Из печени мочевина поступает в кровь и выводится с мочой.

Концентрация мочевины в норме в крови каждого взрослого человека индивидуальна — в пределах  $3,5-6,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ . Она может увеличиваться до  $7-8 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  при значительном поступлении белков с пищей, до  $16-20 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  — при нарушении выделительной функции почек, а также после выполнения длительной физической работы за счет усиления катаболизма белков до  $9 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  и более.

В практике спорта этот показатель широко используется при оценке переносимости спортсменом тренировочных и соревновательных физических нагрузок, хода тренировочных занятий и процессов восстановления организма. Для получения объективной информации концентрацию мочевины определяют на следующий день после тренировки утром натощак. Если выполненная физическая нагрузка адекватна функциональным возможностям организма и произошло относительно быстрое восстановление метаболизма, то содержание мочевины в крови утром натощак возвращается к норме ( $3,5-7,0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) (рис. 1.12). Это связано с уравниванием скорости синтеза и распада белков в тканях организма, что свидетельствует о его восстановлении. Если содержание мочевины на следующее утро остается выше нормы, то это



**РИСУНОК 1.12** — Содержание мочевины в крови гребцов во время отдыха (1,5 ч; 5 ч и утром после тренировочного дня): 1 — полное восстановление; 2, 3 — разная степень недовосстановления



свидетельствует о недовосстановлении организма либо развитии его утомления. При количестве мочевины выше  $7 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  полагают отсутствие равновесия в обменных процессах (т. е. недовосстановление), а при увеличении количества мочевины до  $8 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  делают заключение о чрезмерности тренировочной нагрузки.

**Обнаружение белка в моче.** У здорового человека белок в моче отсутствует. Появление его (*протеинурия*) отмечается при заболевании почек (нефрозы), поражении мочевых путей, а также при избыточном поступлении белков с пищей или после мышечной деятельности анаэробной направленности. Это связано с нарушением проницаемости клеточных мембран почек из-за закисления среды организма и выхода белков плазмы в мочу.

По наличию определенной концентрации белка в моче после выполнения физической работы судят о ее мощности. Так, при работе в зоне большой мощности она составляет 0,5 %, при работе в зоне субмаксимальной мощности может достигать 1,5 %.

**Креатинин.** Это вещество образуется в мышцах в процессе распада креатинфосфата. Суточное выделение его с мочой относительно постоянно для данного человека и зависит от мышечной массы тела. У мужчин оно составляет  $18\text{--}32 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  в сутки, у женщин —  $10\text{--}25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . По содержанию креатинина в моче можно косвенно оценить скорость креатинфосфокиназной реакции, а также содержание мышечной массы тела. По количеству креатинина, выделяемого с мочой, определяют содержание тощей мышечной массы тела согласно следующей формуле:

$$\text{тощая масса тела} = 0,0291 \times \\ \times \text{креатинин мочи (мг} \cdot \text{сут}^{-1}) + 7,38.$$

Изменение количества тощей массы тела свидетельствует о снижении или увеличении массы тела спортсмена за счет белков. Эти данные важны в атлетической гимнастике и силовых видах спорта.

**Креатин.** В норме в моче взрослых людей креатин отсутствует. Обнаруживается он при перетренировке и патологических изменениях в мышцах, поэтому наличие креатина в моче может использоваться как тест при выявлении реакции организма на физические нагрузки.

В моче у детей раннего возраста креатин постоянно присутствует, что связано с преобладанием его синтеза над использованием в скелетных мышцах.

**Показатели кислотно-основного состояния (КОС) организма.** В процессе интенсивной мышечной деятельности в мышцах образуется большое количество молочной и пировиноградной кислот, которые диффундируют в кровь и могут вызывать метаболический ацидоз организма, что приводит к утомлению мышц и сопровождается болями в мышцах, головокружением, тошнотой. Такие метаболические изменения связаны с истощением буферных резервов организма. Поскольку состояние буферных систем организма имеет важное значение в проявлении высокой физической работоспособности, в спортивной диагностике используются показатели КОС. К показателям КОС, которые в норме относительно постоянны, относятся:

- pH крови ( $7,35\text{--}7,45$ );
- $p\text{CO}_2$  — парциальное давление углекислого газа ( $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2$ ) в крови ( $35\text{--}45 \text{ мм рт. ст.}$ );
- SB — стандартный бикарбонат плазмы крови  $\text{HCO}_3$ , который при полном насыщении крови кислородом составляет  $22\text{--}26 \text{ мэкв/л}$ ;
- BB — буферные основания цельной крови, либо плазмы ( $43\text{--}53 \text{ мэкв} \cdot \text{л}^{-1}$ ) — показатель емкости всей буферной системы крови или плазмы;
- BE — избыток оснований, или основной резерв (от  $-2,4$  до  $+2,3 \text{ мэкв} \cdot \text{л}^{-1}$ ) — показатель избытка или недостатка буферной емкости.

Показатели КОС отражают не только изменения в буферных системах крови, но и состояние дыхательной и выделительной систем организма. Состояние кислотно-основного равновесия (КОР) в организме характеризуется постоянством pH крови ( $7,34\text{--}7,36$ ). Установлена обратная корреляционная зависимость между динамикой содержания лактата в крови и изменением pH крови. По изменению показателей КОС при мышечной деятельности можно контролировать реакцию организма на физическую нагрузку и рост тренированности спортсмена, поскольку при биохимическом контроле КОС можно определять один из этих показателей.

Наиболее информативным показателем КОС является величина BE — основной резерв, который увеличивается с повышением квалификации спортсменов, особенно специализирующихся в скоростно-силовых видах спорта. Большие буферные резервы организма являются серьезной предпосылкой для улучшения спортивных результатов в этих видах спорта.

Активная реакция мочи (pH) находится в прямой зависимости от кислотно-основного состояния организма. При метаболическом ацидозе она увеличивается до pH 5, а при метаболическом алкалозе снижается до pH 7.



В таблице 1.27 показана направленность изменения значений pH мочи во взаимосвязи с показателями кислотно-основного состояния плазмы.

Определенный интерес представляют также ферменты, гормоны, витамины и минеральные вещества.

**Ферменты.** Особый интерес в спортивной диагностике представляют тканевые ферменты, которые при различных функциональных состояниях организма поступают в кровь из скелетных мышц и других тканей. Такие ферменты называются клеточными, или индикаторными. К ним относятся альдолаза, каталаза, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа и др. Для отдельных клеточных ферментов, например лактатдегидрогеназы скелетных мышц, характерно наличие нескольких форм (изоферментов). Появление в крови индикаторных ферментов или их отдельных изоформ, что связано с нарушением проницаемости клеточных мембран тканей, может использоваться при биохимическом контроле за функциональным состоянием спортсмена.

В спортивной практике часто определяют наличие в крови таких тканевых ферментов процессов биологического окисления веществ, как альдолаза (фермент гликолиза) и каталаза (фермент, осуществляющий восстановление перекисей водорода). Появление их в крови после физических нагрузок является показателем неадекватности физической нагрузки, развития утомления, а скорость их исчезновения свидетельствует о скорости восстановления организма.

После выполненных физических нагрузок в крови могут появляться отдельные изоформы ферментов — креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, характерные для какой-то отдельной ткани. Так, после длительных физических нагрузок в крови спортсменов появляется изоформа креатинфосфокиназы, характерная для скелетных мышц; при остром инфаркте миокарда — изоформа креатин-

ТАБЛИЦА 1.27 — Изменение кислотно-основного состояния организма

Кислотно-основное состояние	pH мочи	Плазма $\text{HCO}_3^-$ , моль·л <sup>-1</sup>	Плазма $\text{H}_2\text{CO}_3$ , ммоль·л <sup>-1</sup>
Норма	6—7	25	0,625
Дыхательный ацидоз	↓	↑	↑
Дыхательный алкалоз	↑	↓	↓
Метаболический ацидоз	↓	↓	↓
Метаболический алкалоз	↑	↑	↑

Примечание. Направление стрелки указывает на повышение или понижение показателей

киназы, характерная для сердечной мышцы. Если физическая нагрузка вызывает значительный выход ферментов в кровь из тканей и они долго сохраняются в ней в период отдыха, то это свидетельствует о невысоком уровне тренированности спортсмена, а возможно, и о предпатологическом состоянии организма.

**Гормоны.** При биохимической диагностике функционального состояния спортсмена информативным показателем является уровень гормонов в крови. Могут определяться более 20 различных гормонов, регулирующих разные звенья обмена веществ. Концентрация гормонов в крови довольно низкая и обычно варьируется в пределах  $10^{-8}$ — $10^{-11}$  моль·л<sup>-1</sup>, что затрудняет широкое использование этих показателей в спортивной диагностике. Основные гормоны, которые используются при оценке функционального состояния спортсмена, а также их концентрация в крови в норме и направленность изменения при стандартной физической нагрузке представлены в таблице 1.28.

Величина изменения содержания гормонов в крови зависит от мощности и длительности выполняемых нагрузок, а также от степени тренированности спортсмена. При работе одинаковой мощности у более тренированных спортсменов наблюдаются менее значительные изменения этих показателей в крови. Кроме того, по изменению содержания гормонов в крови можно судить об адаптации организма к физическим нагрузкам, интенсивности регулируемых ими метаболических процессов, развитии процессов утомления, применении анаболических стероидов и других гормонов.

ТАБЛИЦА 1.28 — Направленность изменений концентрации гормонов в крови при физических нагрузках

Гормон	Концентрация в крови, нг·л <sup>-1</sup>	Направленность изменения концентрации при физических нагрузках
Адреналин	0—0,07	↑
Инсулин	1,0—1,5	↓
Глюкагон	70—80	↑
Соматотропин	1—6	↑
АКТГ	10—200	↑
Кортизол	50—100	↑
Тестостерон	3—12 (мужчины) 0,1—0,3 (женщины)	↑
Эстрадиол	70—200	↓
Тироксин	50—140	↓



**Витамины.** Выявление витаминов в моче входит в диагностический комплекс характеристики состояния здоровья спортсменов, их физической работоспособности. В практике спорта чаще всего выявляют обеспеченность организма водорастворимыми витаминами, особенно витамином С. В моче витамины появляются при достаточном обеспечении ими организма. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о недостаточной обеспеченности многих спортсменов витаминами, поэтому контроль их содержания в организме позволит своевременно скорректировать рацион питания или назначить дополнительную витаминизацию путем приема специальных поливитаминных комплексов.

**Минеральные вещества.** В мышцах образуется неорганический фосфат в виде фосфорной кислоты ( $H_3PO_4$ ) при реакциях перефосфорилирования в креатинфосфокиназном механизме синтеза АТФ и других процессах. По изменению его концентрации в крови можно судить о мощности креатинфосфокиназного механизма энергообеспечения у спортсменов, а также об уровне тренированности, так как прирост неорганического фосфата в крови спортсменов высокой квалификации при выполнении анаэробной физической работы больше, чем в крови менее квалифицированных спортсменов.

**Биохимический контроль развития систем энергообеспечения организма при мышечной деятельности.** Спортивный результат в определенной степени лимитируется уровнем развития механизмов энергообеспечения организма, поэтому в практике спорта проводится контроль мощности, емкости и эффективности анаэробных и аэробных механизмов энергообразования в процессе тренировки, что можно осуществлять и по биохимическим показателям.

Для оценки мощности и емкости креатинфосфокиназного механизма энергообразования используются показатели общего алактатного кислородного долга, количество креатинфосфата и активность креатинфосфокиназы в мышцах. В тренированном организме эти показатели значительно выше, что свидетельствует о повышении возможностей креатинфосфокиназного (алактатного) механизма энергообразования.

Степень подключения креатинфосфокиназного механизма при выполнении физических нагрузок можно оценить также по увеличению в крови содержания продуктов обмена КрФ в мышцах (креатина, креатинина и неорганического фосфата) или изменению их содержания в моче.

Для характеристики гликолитического механизма энергообразования часто используют величину максимального накопления лактата в артериальной крови при максимальных физических нагрузках, а также величину общего и лактатного кислородного долга, значение рН крови и показатели КОС, содержание глюкозы в крови и гликогена в мышцах, активность ферментов лактатдегидрогеназы, фосфоорилазы и др.

О повышении возможностей гликолитического (лактатного) энергообразования у спортсменов свидетельствует более поздний выход на максимальное количество лактата в крови при предельных физических нагрузках, а также более высокий его уровень. У спортсменов высокой квалификации, специализирующихся в скоростных видах спорта, количество лактата в крови при интенсивных физических нагрузках может возрасти до  $26 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  и более, тогда как у нетренированных лиц максимально переносимое количество лактата составляет  $5-6 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ , а  $10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  может привести к летальному исходу при функциональной норме  $1-1,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ . Увеличение емкости гликолиза сопровождается увеличением запасов гликогена в скелетных мышцах, особенно в быстросокращающихся волокнах, а также повышением активности гликолитических ферментов.

Для оценки мощности аэробного механизма энергообразования чаще всего используются уровень максимального потребления кислорода (МПК или  $\dot{V}O_{2\max}$ ), время наступления ПАНО, а также показатель кислородтранспортной системы крови — концентрация гемоглобина. Повышение уровня  $\dot{V}O_{2\max}$  свидетельствует об увеличении мощности аэробного механизма энергообразования. Максимальное потребление кислорода у взрослых людей, не занимающихся спортом, составляет у мужчин  $3,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$ , у женщин —  $3,0 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$  и зависит от массы тела. У спортсменов высокой квалификации абсолютная величина  $\dot{V}O_{2\max}$  у мужчин может достигать  $6-7 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$ , у женщин —  $4-5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$ .

По длительности работы на уровне ПАНО судят о повышении емкости механизма энергообразования. Нетренированные лица не могут выполнять физическую работу на уровне ПАНО более 5-6 мин. У спортсменов, специализирующихся на выносливость, длительность работы на уровне ПАНО может достигать 1-2 ч.

Эффективность аэробного механизма энергообразования зависит от скорости утилизации кислорода митохондриями, что связано прежде всего с активностью и количеством ферментов



окислительного фосфорилирования, количеством митохондрий, а также от доли жиров при энергообразовании. Под влиянием интенсивной тренировки аэробной направленности увеличивается эффективность аэробного механизма за счет увеличения скорости окисления жиров и увеличения их роли в энергообеспечении работы.

**Биохимический контроль за уровнем тренированности, утомления и восстановления организма спортсмена.** Уровень тренированности в практике биохимического контроля за функциональным состоянием спортсмена оценивается по изменению концентрации лактата в крови при выполнении стандартной либо предельной физической нагрузки для данного контингента спортсменов. О более высоком уровне тренированности свидетельствует:

- меньшее накопление лактата (по сравнению с нетренированными лицами) при выполнении стандартной нагрузки, что связано с увеличением доли аэробных механизмов в энергообеспечении этой работы;

- большее накопление молочной кислоты при выполнении предельной работы, что связано с увеличением емкости гликолитического механизма энергообеспечения;

- повышение ПАНО (мощность работы, при которой резко возрастает уровень лактата в крови) у тренированных лиц по сравнению с нетренированными;

- более длительная работа на уровне ПАНО;

- меньшее увеличение содержания лактата в крови при возрастании мощности работы, что объясняется совершенствованием анаэробных процессов и экономичностью энерготрат организма;

- увеличение скорости утилизации лактата в период восстановления после физических нагрузок.

- с увеличением уровня тренированности спортсменов в видах спорта на выносливость увеличивается общая масса крови: у мужчин — от 5—6 до 7—8 л, у женщин — от 4,0—4,5 до 5,5—6,0 л, что приводит к увеличению концентрации гемоглобина до 160—180 г·л<sup>-1</sup> — у мужчин и до 130—150 г·л<sup>-1</sup> — у женщин.

Контроль за процессами утомления и восстановления, которые являются неотъемлемыми компонентами спортивной деятельности, необходим для оценки переносимости физической нагрузки и выявления перетренированности, достаточности времени отдыха после физических нагрузок, эффективности средств повышения работоспособности, а также для решения других задач.

Утомление, вызванное физическими нагрузками максимальной и субмаксимальной мощности,

связано с истощением запасов энергетических субстратов (АТФ, КрФ, гликогена) в тканях, обеспечивающих этот вид работы, и накоплением продуктов их обмена в крови (молочной кислоты, креатина, неорганических фосфатов), поэтому оно и контролируется данными показателями. При выполнении продолжительной напряженной работы развитие утомления может выявляться в виде длительного повышения уровня мочевины в крови после окончания работы, изменения компонентов иммунной системы крови, а также снижения содержания гормонов в крови и моче.

В спортивной диагностике для выявления утомления обычно определяют содержание гормонов симпатoadреналовой системы (адреналина и продуктов его обмена) в крови и моче. Эти гормоны отвечают за степень напряжения адаптационных изменений в организме. При неадекватных функциональному состоянию организма физических нагрузках наблюдается снижение уровня не только гормонов, но и предшественников их синтеза в моче, что связано с истощением биосинтетических резервов эндокринных желез и указывает на перенапряжение регуляторных функций организма, контролирующих адаптационные процессы.

Для ранней диагностики перетренированности, скрытой фазы утомления используется контроль за функциональной активностью иммунной системы. Для этого определяют количество и функциональную активность клеток Т- и В-лимфоцитов: Т-лимфоциты обеспечивают процессы клеточного иммунитета и регулируют функцию В-лимфоцитов; В-лимфоциты отвечают за процессы гуморального иммунитета, их функциональная активность определяется по количеству иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Определение компонентов иммунной системы требует специальных условий и аппаратуры. При подключении иммунологического контроля за функциональным состоянием спортсмена необходимо знать его исходный иммунологический статус с последующим контролем в различные периоды тренировочного цикла. Такой контроль позволит предотвратить срыв адаптационных механизмов, истощение иммунной системы и развитие инфекционных заболеваний спортсменов высокой квалификации в периоды тренировки и подготовки к ответственным соревнованиям (особенно при резкой смене климатических зон).

Восстановление организма связано с возобновлением количества израсходованных во время работы энергетических субстратов и других веществ. Их восстановление, а также скорость обменных



процессов происходят не одновременно. Знание времени восстановления в организме различных энергетических субстратов играет большую роль в правильном построении тренировочного процесса. Восстановление организма оценивается по изменению количества метаболитов углеводного, липидного и белкового обменов в крови или моче, которые существенно изменяются под влиянием тренировочных нагрузок. Из всех показателей углеводного обмена чаще всего исследуется скорость утилизации молочной кислоты во время отдыха, а также липидного обмена — нарастание содержания жирных кислот и кетонных тел в крови, которые в период отдыха являются главным субстратом аэробного окисления, о чем свидетельствует снижение дыхательного коэффициента. Однако наиболее информативный показатель восстановления организма после мышечной работы — продукт белкового обмена — мочевины. При мышечной деятельности усиливается катаболизм тканевых белков, способствующий повышению уровня мочевины в крови, поэтому нормализация ее содержания в крови свидетельствует о восстановлении синтеза белков в мышцах, а следовательно, и восстановлении организма.

Что касается методологических аспектов клинико-биохимического контроля, то сегодня наиболее распространены стандартизированные лабораторные процедуры, осуществляемые на специализированных компьютерных стендах, включающих газоаналитическую компьютерную систему с велоэргометром и тредбаном, лактатный автоматический анализатор для определения количества молочной кислоты в крови, аппарат для регистрации изменений кислотно-основного состояния в организме спортсмена. Оценивается содержание в сыворотке периферической крови глюкозы, холестерина, общего белка, мочевины, триацилглицеролов, креатинина, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ. Полученные результаты оцениваются путем их сравнения с таблицами стандартов, на основании которых строится предположение о восстановительных способностях спортсменов. Для воздействия на физическую работоспособность необходимо выявить факторы, лимитирующие физическую работоспособность, и скорректировать их с помощью лекарственных средств и биологически активных веществ (в табл. 1.16 сопоставляются выполняемая работа, длительность и интенсивность физической нагрузки, а также основные биохимические реакции).

Таким образом, в настоящее время существует достаточно методов оценки фармакодинамики

биологически активных веществ, используемых в спортивной медицине, с целью повышения адаптации к физической нагрузке (восстановление и повышение работоспособности). Общим итогом проведенных исследований должна стать не только оценка влияния препарата на основные качества спортсмена, такие, как выносливость, сила, физическая работоспособность, но и метаболическая "цена" повышения уровня этих показателей. Выбор конкретного метода является задачей исследователя, исходя из вида деятельности, пола, возраста и др.

### **Необходимые условия для применения ДД и фармакологических препаратов у спортсменов**

Для применения ДД и фармакологических препаратов спортсменами необходимы следующие условия:

1. Препарат должен быть изучен на спортсменах-добровольцах в стендовом эксперименте по утвержденным правилам, иметь патент (украинский, европейский, американский, российский или другой), в котором зафиксирован уровень проведенных исследований, указаны преимущества по сравнению с препаратами-аналогами (если таковые имеются). Патентный поиск должен осуществляться по крайней мере за последние 15 лет (учитываются название, композиция или химическая структура, свойства, способ применения, принадлежность к определенной группе ДД). Некоторые недобросовестные фирмы производят недоброкачественную продукцию под видом известных и хорошо себя зарекомендовавших препаратов. Чтобы избежать обвинения в фальсификации, они дают своей продукции название, которое формально (хотя бы одной буквой) отличается от известного бренда, но все равно способно ввести в заблуждение потребителя.

2. Препарат должен иметь антидопинговый сертификат, выданный в любой сертифицированной МК МОК лаборатории Антидопингового центра.

3. Фирма-производитель должна иметь гигиенический сертификат и сертификат соответствия на препараты.

Только при соблюдении этих условий спортсмен, врач и тренер могут быть уверены, что выбранный препарат, с одной стороны, не входит в список запрещенных WADA, а с другой — не является "пустышкой", просто балластным веществом, которое никак не влияет на физическую работоспособность спортсменов.



## ГЛАВА 2

# Частная фармакология спорта

Н. А. Горчакова, Я. С. Гудивок, Л. М. Гунина, Т. А. Девяткина, В. Н. Ильин, А. И. Канюка,  
В. А. Козловский, Ю. В. Марушко, С. А. Олейник, З. Г. Орджоникидзе, Н. Ю. Пимоненко,  
Е. А. Рожкова, Р. Д. Сейфулла, С. Б. Середенин, А. В. Скальный, И. С. Чекман

### ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Психомоторными стимуляторами называют лекарственные средства, которые повышают психическую и физическую работоспособность, биоэлектрическую активность мозга, условно-рефлекторный ответ, стимулируют центры продолговатого мозга, могут уменьшать некоторые виды торможения.

Эта группа лекарственных средств известна давно, с тех пор, как пастух по имени Калдим в горной местности Каффа, в юго-западной части современной Эфиопии, заметил, что козы, поедающие листья кофейных деревьев, становятся особенно бодрыми. Пастух приготовил из ягод кофейного дерева ароматный напиток, выпив который, почувствовал прилив бодрости. Об этом он рассказал настоятелю монастыря и тот (а впоследствии и монахи) испытали действие напитка. Напиток снимал усталость и позволял проводить ночные молебны. На Аравийском полуострове по разным данным кофе появился в период между 575 и 850 годами нашей эры, постепенно проникнув в Европу.

Другим, до недавнего времени часто используемым психостимулятором, является фенамин, синтезированный в XX в. после Первой мировой войны и ставший частично заменой кокаина для наркоманов.

Препараты классифицируют по химической структуре:

1) производные пурина (ксантина) — кофеина-натрия бензоат;

2) производные сидниоиминов — сиднокарб (мезокарб), сиднофен, сидноглутон.

Раньше в медицинской практике, а также для нужд армии и спецконтингентов применяли также:

3) фенилалкиламины — фенамин;

4) производные пиперидина — меридил (центедрин).

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) является алкалоидом, который содержится в листьях чая (2 %), кофе (1—2 %), какао, орехах кола и некоторых других растениях.

Фенамин (D,L-1-фенил-2-аминопропана сульфат, или D,L-β-фенилизопропиламина сульфат) — рацемическая синтетическая смесь право- и левовращающих изомеров (причем левовращающий изомер относительно неактивный).

Сиднокарб (мезокарб) представляет собой N-фенилкарбамоил-3-(β-фенилизопропил)-сиднонимин, а сиднофен — 3-(β-фенилизопропил)-сиднонимина гидрохлорид. Сидноглутон является комбинированным препаратом, содержащим 0,025 г сиднокарба и 0,1 г кислоты глутаминовой (последняя как медиаторная аминокислота, стимулирующая центральные нейромедиаторные процессы, усиливает психостимулирующее действие сиднокарба).

Меридил (центедрин, по химической структуре — метилового эфира фенил-(2)-пиперидилуксусной кислоты гидрохлорид) в большинстве стран в настоящее время не используется и не зарегистрирован.

**Фармакокинетика.** Кофеин и его водорастворимые соли хорошо всасываются в кишечнике, в т. ч. толстом. Период полувыведения составляет около 5 ч, у некоторых лиц — до 10 ч. Основная часть препарата в печени деметилируется и окисляется, около 10 % выделяется почками в неизмененном виде. Метаболиты выводятся с мочой и фекалиями.

Хорошо всасываются в пищеварительном канале сиднокарб, меридил.

Фенамин (амфетамин) легко всасывается при любом способе введения, метаболизируется в печени и элиминируется главным образом почками. Подкисление мочи значительно ускоряет выведение препарата, что используют при интоксикации. Период его полувыведения составляет 12 ч.



**Фармакодинамика.** Механизм действия кофеина, его психостимулирующее и аналептическое действие связано с блокадой центральных и периферических аденозиновых рецепторов ( $A_1$  и  $A_2$ ), что ведет к накоплению цАМФ. К накоплению цАМФ может привести также блокада фосфоэстеразы не только в ЦНС, но и в сердце, гладкомышечных органах, жировой ткани, скелетных мышцах. Психостимулирующему эффекту способствует стабилизация передачи импульса в дофаминергических и норадренергических синапсах коры и выделение кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к повышению физической работоспособности. Аналептический эффект (повышение тонуса сосудодвигательного центра) больше определяется стабилизацией передачи в  $\beta$ -адренергических синапсах, а возбуждение дыхательного центра — в холинергических синапсах продолговатого мозга.

В большей степени в ЦНС кофеин влияет на кору головного мозга. Психостимулирующее влияние характеризуется повышением умственной и физической работоспособности: препарат устраняет усталость, снижает потребность в сне, способствует концентрации внимания. Действие кофеина зависит от типа нервной деятельности и дозы препарата. У некоторых лиц при повышении дозы усиливается протекание определенных процессов (например, сонливость), у людей пожилого возраста прогрессирует забывчивость.

В целом препарат активизирует положительные условные рефлексы, укорачивая время рефлекса. Аналептическое действие кофеина связано со стимуляцией дыхательного центра (учащение, углубление дыхания) и сосудодвигательного центра, что может нормализовать и повысить артериальное давление, однако следует принимать во внимание периферическое действие препарата на сосуды.

Кофеин стимулирует непосредственно деятельность миокарда (положительное ино- и хронотропное) действие. Вместе с тем следует отметить его прямое возбуждающее действие на центр блуждающего нерва, что может вызвать брадикардию и замедлить дыхание.

На тонус сосудов кофеин действует неоднозначно: расширяет сосуды сердца и почек, сужает — брюшной полости и кожи. Сосуды мозга препарат обычно тонизирует, возможно, после расширения, что используют для купирования болевого синдрома во время приступа мигрени.

Кофеин расслабляет гладкие мышцы бронхов, желчных путей, может повышать секрецию желудка, снижать агрегацию тромбоцитов.

Препарат оказывает умеренное диуретическое действие вследствие стимуляции гемодинамики и угнетения реабсорбции электролитов в почечных каналах.

Кофеин стимулирует основной обмен, гликогенолиз,  $\beta$ -липолиз, повышает содержание жирных кислот и глицерола, увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови, мозговой ткани.

Механизм действия сиднокарба, меридила, фенамина объясняют освобождением из пресинаптических окончаний дофамина и норадреналина, уменьшением обратного захвата медиаторов, блокадой активного центра моноаминоксидазы, накоплением катехоламинов и повышением чувствительности адрено- и дофаминовых рецепторов к действию медиаторов.

Фенамин оказывает выраженное стимулирующее влияние на ЦНС, повышает физическую и умственную работоспособность (однако при этом может снизить точность выполнения работы), вызывает чувство удовольствия, что лежит в основе развития психической зависимости, а у некоторых людей — нервозность, тревогу, физическое напряжение.

При регулярном употреблении препарата может проявляться вторая фаза его воздействия (седативное, снотворное действие), что связано с истощением энергетических ресурсов ЦНС. Препарат также угнетает аппетит путем влияния на пищевой центр в гипоталамусе, может расширять зрачки, уменьшать отек слизистых оболочек.

Влияние фенамина на периферические адренорецепторы проявляется повышением артериального давления (АД), тахикардией, увеличением потребности миокарда в кислороде. Редко возникает рефлекторная брадикардия (активация барорецепторов при повышении АД).

Психостимулирующее действие сиднокарба и меридила развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект), не отмечается выраженной эйфории и двигательного возбуждения, нет фазы истощения, т. е. они являются более "мягкими" препаратами по сравнению с фенамином, что обуславливает их использование в неврологической и психиатрической практике.

**Показания к применению:** заболевания, сопровождающиеся угнетением ЦНС (отравления наркотическими средствами, инфекционные заболевания), спазмы сосудов головного мозга, энурез, нарушения дыхания.



Сиднокарб и меридил назначают при астенических состояниях, сопровождающихся заторможенностью, вялостью, снижением работоспособности, в том числе при пострadiационном синдроме, после инфекций, интоксикаций, травм, психического и физического переутомления, при алкоголизме, вялотекущей шизофрении; показан также при нарколепсии.

Фенамин в связи с развитием лекарственной зависимости в настоящее время не используют.

**Побочные эффекты:** беспокойство, возбуждение, бессонница, тахикардия, аритмии, повышение артериального давления, тошнота, рвота. При длительном применении возможно возникновение некоторой лекарственной зависимости и толерантности (образование новых аденозиновых рецепторов). По этой же причине при внезапном прекращении приема кофеина усиливаются процессы торможения ЦНС, что сопровождается сонливостью и депрессией.

При приеме сиднокарба и меридила могут возникать головная боль, раздражительность, беспокойство, инсомния, снижение аппетита вплоть до анорексии, повышение АД, аллергические реакции. Следует учесть возможность развития психической зависимости при длительном применении этих препаратов.

У фенамина указанные явления были более выраженными, наступали раньше, быстро развивалась лекарственная психическая зависимость.

**Применение в практике спортивной подготовки** препаратов кофеина, сиднокарба, меридила основано повышением физической работоспособности в период непосредственной подготовки к соревнованиям. Вместе с тем следует помнить, что фенамин, сиднокарб и меридил отнесены WADA к запрещенным (допинговым) препаратам, и поэтому спортсмен, уличенный в их применении, подлежит дисквалификации.

Как психостимулирующее средство для повышения работоспособности в спорте кофеин обычно может быть заменен адаптогенами, как аналептическое — другими аналептиками (бемегрид, этимизол, кордиамин, камфора, сульфокамфокаин).

Использование сиднокарба и меридила ограничено и обычно сочетается с антидепрессантами, также имеющими ограниченное применение в спорте.

Таким образом, психомоторные стимуляторы имеют ограниченное применение в спортивной медицине, потому что большая часть их отнесена к допинговым, а также в связи с наблюдающимися побочными эффектами, развитием толерант-

ности, психической зависимости. В целом же их применение может быть рекомендовано только короткими курсами.

История и некоторые особенности применения психомоторных стимуляторов в практике спортивной подготовки представлены в главе 3.

#### Формы выпуска препаратов

Coffeinum — таблетки по 0,1; 0,2 г

Coffeinum-natrii benzoas — ампулы по 1; 2 мл; 10 и 20 %-го раствора

Sydnocarbum (Mesocarbum) — таблетки по 0,005; 0,01; 0,025 г

### АКТОПРОТЕКТОРЫ

Актопротекторы — препараты, способствующие устойчивости организма к физическим нагрузкам без увеличения потребления кислорода и теплопродукции, повышающие при этом коэффициент полезного действия.

Умственное и физическое утомление, как всякое биологическое явление, имеет различную природу. Раньше полагали, что имеется рефлекторное и метаболическое утомление, в настоящее время считают, что существует единая нейрометаболическая этиология этого процесса.

Процессы, приводящие к утомлению, универсальны, однако важное значение имеют масса тела, обмен веществ, генетические особенности, пол, возраст.

Фармакологическая регуляция утомления может осуществляться:

- психомоторными стимуляторами (истощающими в основном энергетические запасы);
- энергодающими соединениями (максимальный эффект отмечают в момент введения);
- регуляторами метаболизма (веществами, избирательно регулирующими или блокирующими метаболические пути).

Актопротекторы относят к метаболическим лекарственным средствам неистощающего типа действия, которые могут обладать также в большей или меньшей степени и антигипоксической активностью. Препараты отличаются от антигипоксантов тем, что первично (непосредственно) стимулируют синтез белков и повышают работоспособность. Кроме того, они оказывают антигипоксическое действие при гипоксических состояниях, которые развиваются вследствие пониженной способности митохондрий окислять субстраты при повышенных физических нагрузках, а не при гипоксических состояниях другой этиологии.



Актопротекторы подразделяют таким образом:

1 — специфические актопротекторы — производные имидазола (бемитил, этомерзол, томерзол) и адамантана (бромантан, хлодантан); все названные препараты в Украине не зарегистрированы;

2 — синтетические метаболитные препараты с энергизирующим типом действия (АТФ-ЛОНГ, милдронат, триметазидин, мексидол, витаминелатонин и др.);

3 — витаминные препараты группы В, С, Р, Е (монопрепараты и комплексные соединения — кардонат, витам, энерион и др.);

4 — препараты природного происхождения;

4.1 — растительные адаптогены — настойки и жидкие экстракты женьшеня, лимонника китайского, эхинацеи пурпурной, родиолы розовой, левзеи сафлоровидной и др., а также их таблетированные препараты (иммунал, эклистен), комплексные (поллентар и др.), настойки (кардиофит, кардиотон, идистон);

4.2 — адаптогены животного происхождения — пантокрин, рантарин, цыгапан и др.;

4.3 — препараты микробного происхождения — спирулина.

**Фармакокинетика.** Классический эталонный актопротектор бемитил (бемактор) является по химической структуре 2-этилтиобензимидазола гидробромидом. Он и другие производные имидазола полностью, но медленно всасываются в пищеварительном канале. Ускоряет всасывание препарата пища, насыщенная углеводами. Препарат и его метаболиты после биотрансформации в печени выводятся преимущественно с мочой.

**Бромантан** (ладастен) является по химической структуре N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил) амином. При пероральном введении препарат быстро, но неполностью всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь (биодоступность составляет 42 %), быстро и в больших количествах распределяется в органах и тканях, но достаточно медленно выводится из организма. Депонируется в жировой ткани. Скорость всасывания бромантана из желудочно-кишечного тракта у женщин значительно выше, соответственно период полураспада короче, чем у мужчин. Время достижения максимальной концентрации бромантана в крови у женщин в среднем составляет 2,75 ч, а у мужчин — 4 ч. Метаболизируется препарат в печени, а элиминация его происходит преимущественно внепочечным путем.

**Фармакокинетика** актопротекторов, относящихся к метаболитным препаратам и адаптогенам, рассматривается в соответствующих разделах.

**Спирулина** также быстро всасывается в пищеварительном канале, после биотрансформации быстро включается в метаболизм, выводится преимущественно с мочой.

**Фармакодинамика.** Производные имидазола по химической структуре подобны пуриновым основаниям. Поэтому, влияя на геном клетки, они стимулируют нуклеиновый обмен, усиливая синтез в первую очередь РНК и белков-ферментов, особенно ферментов глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования. Препараты стимулируют прежде всего анаэробную энергопродукцию, образование АТФ, ресинтез глюкозы, причем больше в печени и почках, из продуктов распада углеводов — лактата и пирувата, а также из глицерола и аминокислот. При чрезмерной физической нагрузке производные имидазола способствуют утилизации молочной кислоты, снижающей работоспособность, что сопряжено с циклом Кори и глюкозоаланиновым циклом. При этом происходит нейтрализация и выведение не только лактата, но также азотистых продуктов распада (аммиака и др.). Препараты обладают не только актопротекторным и антигипоксическим эффектом, но также незначительным ноотропным, антиоксидантным, иммуномодулирующим, репаративным действием (рис. 2.1).

Производное аминаадамантана — бромантан, обладающий сочетанными стимулирующим и анксиолитическим эффектами, повышает физическую и психическую работоспособность, замедляет развитие процессов утомления, ускоряет восстановление в обычных и осложненных гипоксией и гипертермией условиях, способствует улучшению мнестических процессов, обучения; улучшает координацию движений, повышает температуру тела, обладает нейропсихоактивирующим действием (поэтому его иногда относят к психомоторным стимуляторам), проявляет антагонизм в отношении седативного действия транквилизаторов, позитивное инотропное действие без влияния на хронотропную функцию сердца и системное АД, имеет иммуномодулирующую активность. Установлено позитивное влияние бромантана на показатели психофизиологического состояния — объем и устойчивость внимания, сложную сенсомоторную реакцию, параметры успешности операторской деятельности. В основе механизма действия бромантана лежит способность повышать активность подкорковых центров ЦНС (ядер гипоталамуса, ретикулярных ядер покрышки, гиппокампа). Препарат не оказывает



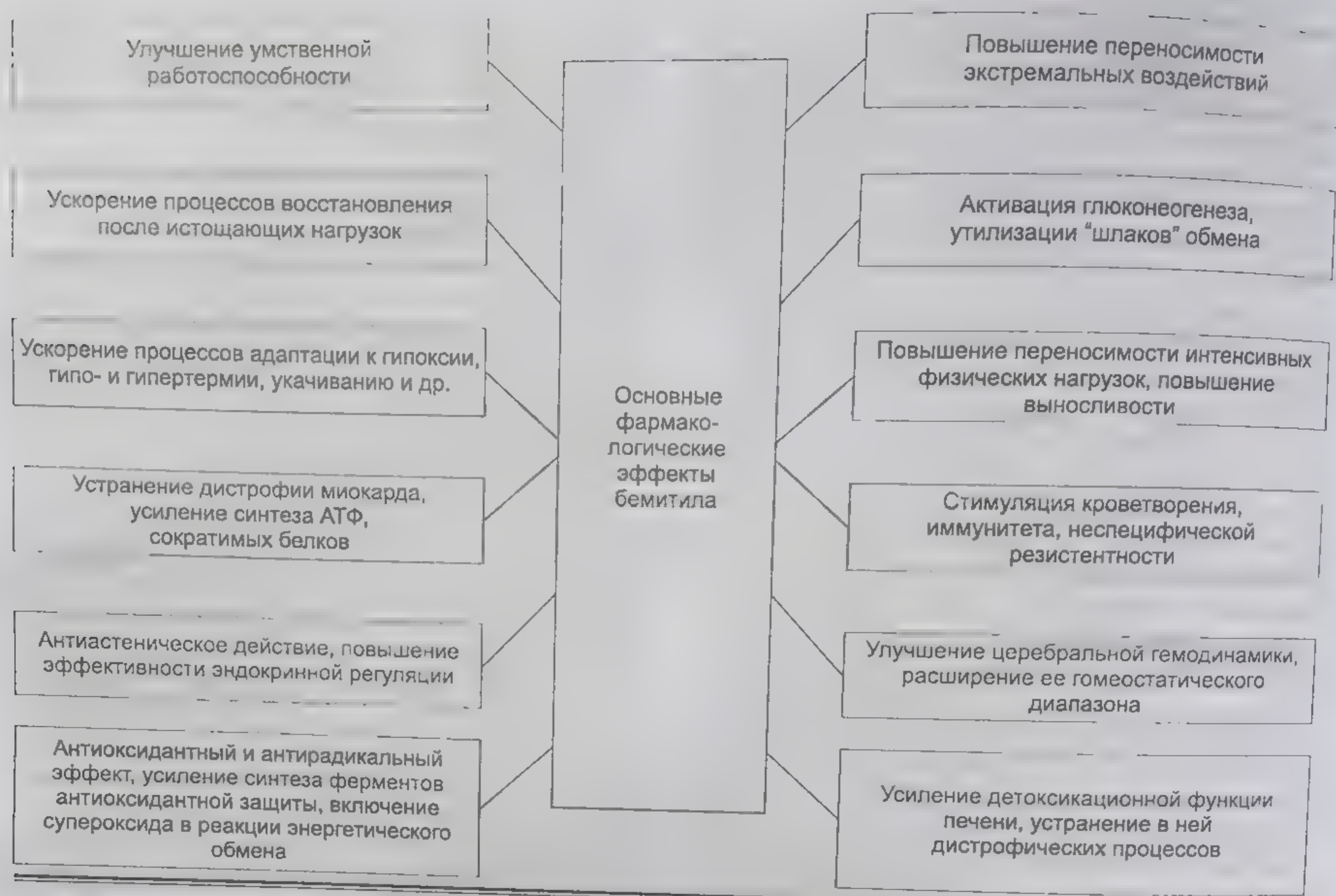


РИСУНОК 2.1 — Основные фармакологические эффекты бемитила

выраженного действия на норадренергические медиаторы, а реализует активирующие свойства через дофаминергическую систему. Предполагают также наличие центральных серотонинблокирующих эффектов. Определенную роль в реализации фармакологического действия бромантана играют его антирадикальные и мембранопротекторные свойства. Актопротекторное действие бромантана усиливается при его совместном применении с бемитилом.

В подготовительный период тренировочного цикла установлено истощение внутриклеточного содержания макроэргических соединений при увеличении уровня веществ, объединенных энергетическими связями. Уменьшение уровня АТФ наступает в результате увеличения интенсивности физических и психических нагрузок, поэтому определенное значение при реализации актопротекторного эффекта имеет введение препаратов, позволяющих различными путями интенсифицировать энергетический обмен, желательно наравне с пластическим, таким образом, чтобы биосинтетические процессы превалировали над утилизацией.

Цикл пуриновых нуклеотидов является одним из ключевых звеньев регуляции метаболической активности клетки. Эндогенно вводимые макроэрги не могут служить субстратами энергетических путей вследствие малого поступления в клетку и быстрой метаболической регуляции. У экзогенного аденозинтрифосфата, вводимого в виде натриевой соли, проявляются вазодилатирующие свойства вследствие образования аденозина, изменяется соотношение притока и оттока метаболитов и функциональное состояние различных органов.

АТФ-ЛОНГ является более стойким к воздействию дезаминаз, имеет большее сродство к пуриновым рецепторам и большую физиологическую активность, способствует повышению работоспособности. Одновременно этот препарат, как и производные имидазола, обладает антигипоксическим, мембраностабилизирующим эффектом, стимулирует синтез белка, активирует ферментативные процессы, работу ионных насосов.

Актопротекторные свойства выражены у милдроната, хотя, по данным некоторых экспериментальных исследований (Мороз и др., 2002),



он уступает АТФ-ЛОНГ. Милдронат, структурный аналог непосредственного предшественника карнитина —  $\gamma$ -бутиробетаина, ингибирует карнитинзависимое окисление жирных кислот. При повышенной физической нагрузке, сопровождающейся усиленной мобилизацией липидов, милдронат стимулирует карнитиннезависимый кетогенез из октаноата на фоне ингибирования карнитинзависимого пути, что приводит к повышению метаболической доступности ацетил-КоА и компенсаторному усилению гликолиза. При этом происходит переключение на утилизацию глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом в тканях жизненно важных органов и, прежде всего, головного мозга. У препарата проявляются адаптационные, иммуномодулирующие, вазоактивные эффекты, антиоксидантное влияние. При его использовании значительно повышается выносливость организма к повышенным физическим нагрузкам, восстанавливаются реактивность сосудов, мозговое кровообращение, улучшается микроциркуляция. Это обеспечивает также устойчивость к гравитационным факторам, снижение влияния гипоксии, стресса различного генеза.

Механизмы актопротекторного эффекта триметазида также связывают с угнетением окисления жирных кислот (ингибция митохондриальной тиолазы), усилением окисления глюкозы, антиоксидантным, антирадикальным, антигипоксическим, антиацидотическим эффектом, улучшением показателей электролитного обмена и системы гомеостаза.

Мексидол как производное янтарной кислоты повышает резистентность организма к физической нагрузке и различным экстремальным факторам, при этом реализуется антиоксидантное, антигипоксическое, мембранопротекторное действие.

Вита-мелатонин — синтетический аналог мелатонина — нейропептида шишковидного тела (эпифиза). Мелатонин регулирует адаптационные свойства организма — биологические циклы бодрствования и сна, циркадные ритмы через нейрогуморальные механизмы ЦНС. Препарат повышает физическую и умственную работоспособность, уменьшает проявление стрессовых реакций. У вита-мелатонина выражено антиоксидантное, мембраностабилизирующее действие, он нормализует проницаемость сосудистой стенки, повышает резистентность к гипоксии, улучшает микроциркуляцию. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, стимулируя в основном клеточное звено иммунитета.

Энерион (сальбутамил) характеризуется актопротекторным эффектом; фармакодинамика его описана в разделе "Витаминные препараты".

Фармакодинамика, в том числе механизм адаптогенного и актопротекторного действия монопрепаратов адаптогенов растительного и животного происхождения рассмотрены в соответствующих разделах.

В настоящее время обращается внимание на комплексные препараты с актопротекторным действием, к их числу принадлежит поллентар — капсулы, содержащие цветочную пыльцу (комплекс аминокислот, витаминов, фосфолипидов, углеводов, макро- и микроэлементы, фенольные соединения) и янтарную кислоту. Благодаря цветочной пыльце актопротекторный эффект поллентара реализуется вследствие активации пластического, энергетического обменов, антиоксидантных свойств. Янтарная кислота — энергетический субстрат и антиоксидант, повышает также продукцию катехоламинов.

Спирулина содержит белок (60—70 %), углеводы (10—20 %), жиры (5 %), золу (7 %), клейковину (2 %), воду (6 %). Содержание в ней белка больше, чем в яичном белке, сыре, молоке. Преимуществом спирулины при введении в организм является легкое разрушение клеточной оболочки. Спирулина в значительных количествах содержит заменимые аминокислоты (глутаминовую, аспарагиновую кислоты, аланин, аргинин), незаменимые аминокислоты (лейцин, изолейцин, лизин, фенилаланин, треонин, валин), а также углеводы, органические кислоты (янтарная, фумаровая,  $\alpha$ -кетоглутаровая и др.), ненасыщенные жирные кислоты (линоленовая и др.), изопреноиды, которые существенно влияют на активность ферментов, синтез нуклеиновых кислот; растительные гормоны (фитогормоны), ферменты, в основном супероксиддисмутазу, индольные соединения, фенольные соединения, витамины (значительное содержание цианокобаламина, тиамина, рибофлавина, биотина, кислоты пантотеновой,  $\beta$ -каротина), пигменты (хлорофилл, каротиноиды, фикоцианин и др.), катионы калия, кальция, натрия, магния, железа, марганца, селена. Наравне с актопротекторными, антиоксидантными, антигипоксическими свойствами препарат обладает нейро-, кардио-, гепатопротекторным, гиполипидемическим, гипогликемическим, гемопоэтическим, иммуномодулирующим влиянием, способствует выведению радионуклидов и шлаков, стабилизирует микрофлору кишечника.



Показаниями к применению бемитила являются астенические состояния, неврозы, рекомендуется включать препарат в период реабилитации больных, перенесших острый гепатит, лучевую болезнь, нервно-мышечные заболевания, вестибулярные расстройства.

Бромантан применяют в целях повышения физической работоспособности, концентрации внимания, ускорения восстановления в обычных и усложненных условиях среды обитания (гипертермия, гипоксия) и деятельности (физическое и нервно-психическое утомление). Возможно использование бромантана для коррекции седативных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов при их применении в амбулаторных условиях у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами, у работающих и у других лиц, осуществляющих свою профессиональную деятельность в условиях эмоционального стресса.

Вита-мелатонин показан при расстройстве циркадных ритмов, для профилактики и лечения нарушений сна, включая хроническую бессонницу функционального происхождения; для повышения умственной и физической работоспособности, в том числе для профилактики и лечения стрессовых состояний.

Спирулина рекомендуется в качестве гепатопротектора, кардиопротектора, противоанемического, иммуномодулирующего, нейротропного средства, при проведении лучевой терапии.

Показания к применению препаратов других групп приведены в соответствующих разделах.

**Побочные эффекты:** беметил и другие производные имидазола могут вызывать диспептические расстройства (тошноту, особенно при приеме натощак, редко — рвоту, неприятные ощущения в области желудка и/или печени), головную боль, гиперемию лица, оказывать психоактивирующее действие (аффективная лабильность, раздражительность, уменьшение глубины и продолжительности ночного сна).

Бромантан отличает практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов, включая проявления гиперстимуляции синдрома отмены.

Вита-мелатонин редко вызывает явления гиперчувствительности.

Спирулина, вследствие высокого содержания чужеродного белка, также может вызывать аллергические расстройства, проявления гиперчувствительности, обычно в виде высыпаний на коже.

Нежелательные явления при приеме препаратов других групп рассматриваются в соответствующих разделах.

### **Особенности применения актопротекторов в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Показаниями к применению в спортивной медицине являются гипоксические состояния, которые возникают при интенсивных физических нагрузках в подготовительный и соревновательный периоды.

Возможность взаимозаменяемости препаратов при подготовке атлетов обычно решает спортивный врач с учетом переносимости и наличия побочных эффектов.

Следует отметить, что актопротекторный эффект при правильном назначении может реализоваться при приеме препаратов психоэнергизирующего действия, церебро- и кардиопротекторов с учетом общего статуса спортсмена, состояния иммунной и других систем организма, возможности реализации побочного действия. Поэтому тренировочный период требует тщательной разработки схемы применения, комбинаций и длительности введения препаратов данной группы с учетом прогнозируемого побочного действия, что не должно снизить результативность спортсменов во время соревнований.

Спортивный врач должен помнить, что бромантан входит в Список запрещенных веществ и методов (2008), и хотя препарат не имеет ярко выраженных побочных эффектов, его не следует применять при подготовке спортсменов.

#### **Формы выпуска препаратов**

Bemithylum — таблетки по 0,125; 0,25; 0,5 г

ATP-LONG — таблетки по 0,01; 0,02 г; ампулы по 2 мл

Trimetazidinum — таблетки по 0,02 г; таблетки с модифицированным освобождением по 0,035 г

Mexidolum — таблетки по 0,125 г; ампулы по 2 мл 5 %-го раствора

Mildronatum — капсулы по 0,25 г; ампулы по 5 мл 10 %-го раствора

Spirulina — гранулы во флаконах по 30,0 г

Pollenar — капсулы

Cardonat — капсулы

Vitam — капсулы

Vitae-Melatonin — таблетки по 0,003 г

### **АДАПТОГЕНЫ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

Функциональные сдвиги, возникающие в различных системах организма у спортсменов, могут корректироваться с помощью различных фитопре-



паратов и других природных биологически активных веществ (продуктов пчеловодства, мумие, препаратов из рогов диких животных и т. п.). Целесообразно применять эти препараты и в межсоревновательный период для поддержания нормального состояния и высокой функциональной готовности различных систем организма, перед началом соревнований, во время соревнований, для сохранения нормального состояния основных функциональных систем в экстремальных условиях, в реабилитационный период после соревнований для быстрого устранения возникших негативных сдвигов.

При использовании препаратов природных биологически активных веществ необходимо придерживаться следующих общих правил.

1. Назначать фитопрепараты (и другие природные биологически активные вещества) может только врач после всестороннего обследования и установления диагноза.

2. При лечении травами (и другими природными препаратами) нужно организовать нормальный режим труда и отдыха, не курить и не принимать алкоголь.

3. Стул регулируется добавкой компонентов, обладающих закрепляющим или слабительным действием.

4. Во время обострения болезни принимать "ударные" (увеличенные) дозы лекарственных препаратов. Терапия природными препаратами требует довольно длительного промежутка времени. При лечении травяными сборами отсутствие 1—2 компонентов лишь несколько снижает терапевтический эффект.

Наиболее целесообразно на различных этапах спортивной деятельности использовать природные адаптогены — препараты, обладающие тонизирующим и стимулирующим комплексным действием. Они могут быть растительного, животного или минерального происхождения. Их терапевтический эффект проявляется прежде всего на фоне утомления. К преимуществам природных адаптогенов относятся их малая токсичность, широта терапевтического действия, отсутствие фазы отрицательного последствия и привыкания вследствие длительного применения. В настоящее время имеется достаточно большой материал, свидетельствующий об их положительном действии на здоровых людей, выполняющих тяжелую физическую и умственную работу (в том числе в условиях Крайнего Севера и других тяжелых климатических условиях), на спортсменов, на лиц, ослабленных различными заболеваниями и

вредными воздействиями. Природные адаптогены могут повышать физическую работоспособность у здоровых людей (считается, что в основном — через нервную и гипофиз-адреналовую системы), устойчивость организма к гипоксии, радиации, жаре, холоду и другим негативным воздействиям, они снимают ощущение усталости и обеспечивают хорошее самочувствие. Под их действием мышечная работа характеризуется более экономичным расходом энергетических ресурсов организма, усиливаются окислительные процессы, связанные с фосфорилированием, улучшается энергетический обмен, по-видимому, за счет усиления аэробных реакций и использования в качестве источника энергии не только углеводов, но и липидов.

Несмотря на то, что адаптогены являются одними из самых распространенных безрецептурных лекарственных средств и диетических добавок к пище, до сих пор многие врачи относятся к ним снисходительно, как к недостаточно эффективным препаратам с недоказанным механизмом действия. Повышенные требования допингового контроля, а также побочные эффекты некоторых лекарственных средств, рекомендуемых в спортивной медицине, заставляют пересмотреть методы биологической стандартизации и дополнить их хромато-масс-спектрометрией, жидкостной хроматографией, радиоиммунным анализом и другими, а также и фактическую фармакологическую активность (проведение стендовых экспериментов) этой многочисленной группы препаратов.

Адаптогенами называются природные (преимущественно растительного, реже животного или минерального происхождения) препараты. Это малотоксичные биологически активные вещества (лекарственные препараты и диетические добавки к пище), которые расширяют границы адаптации (приспособления) человека к экстремальным факторам (физической и психической нагрузке, стрессам, гипоксии, жаре, холоду, преодолению климато-поясных зон, всех видов облучений и др.), т. е. повышают устойчивость организма к внешним неблагоприятным факторам.

Вместе с тем следует отметить, что к этой группе могут относиться также витаминные препараты. Адаптогенными свойствами обладают некоторые метаболитные препараты синтетического происхождения.

Действие адаптогена должно быть неспецифично и универсально, т. е. под его влиянием должна повышаться устойчивость к действию



основных природных (физическая нагрузка, гипоксия, холод и т. д.) и техногенных (кинеты, вибрации) экстремальных факторов. Положительные эффекты при его применении должны осуществляться за счет оптимизации обменных процессов, защиты тканевых структур от деструкции. Повторные введения приводят к формированию системно-структурного следа адаптации.

Общим эффектом для всех адаптогенов является неспецифическое повышение функциональных возможностей, а также приспособляемости (адаптации) организма при осложненных условиях существования. Адаптогены практически не изменяют нормальных функций организма, но значительно повышают физическую и умственную работоспособность, переносимость нагрузок, устойчивость к различным неблагоприятным факторам и сокращают сроки адаптации к ним.

Адаптогены имеют сложную химическую структуру, и их действие не представляется возможным объяснить за счет одного из компонентов. Например, если анаболизирующий эффект левзеи можно трактовать как следствие действия фитозкдистероида — экдистена, то тонизирующий эффект с ним никак не связан. Поэтому не следует стремиться разделить действующие начала растительных препаратов на составные части, так как многие их свойства могут быть утрачены.

#### Историческая справка

Популярность лекарственных растений, улучшающих работоспособность, известна издавна.

“Человек-корень” женьшень пришел к нам из китайской медицины. Вместе с тем, в последние десятилетия установлены новые аспекты механизма действия, открыты его новые фармакологические свойства. Целебные эффекты маральего корня (левзеи) узнали позже, наблюдая за маралами, которые искали этот корень перед брачными боями. Сибирские охотники знали, что, имея лимонник китайский, можно неделю обходиться без пищи, не теряя работоспособность. Аралию, элеутерококк в качестве лекарственных средств открыли вначале жители, а потом и ученые Востока и Сибири.

Лекарственные средства из рогов оленей стали применять еще в 3700 г. до Р. Х. В дальнейшем установили, что в кератине, который имеется в рогах, содержится значительное количество серосодержащих аминокислот. В народной медицине стран Восточной Азии неокостеневшие рога (панты) пятнистого оленя используют более 2000 лет при истощении, слабости, анемии.

Вообще медицина Индии, Тибета, Вьетнама, Китая, Кореи, Японии до сих пор остается загадкой для научной европейской медицины, завоевавшей лидирующие позиции в мире. Поражительные результаты пульсо-, иридодиагностики, акупунктуры, прижиганий методом мокса, специфических видов массажа, у마щиваний, лечения на основе знания времени открытия меридианов, учета 12-годовых циклов в прогнозировании доминирования той или иной патологии — эти и многие другие аспекты традиционной медицины стран Азии уже легли в основу ряда дисциплин: биоритмологии, гелиобиологии, иглорефлексотерапии, мануальной терапии и др. Однако базовым направлением традиционной медицины всех перечисленных стран в течение многих тысячелетий была и остается фитотерапия. Основатель гелиобиологии Л. А. Чижевский научно подтвердил правомерность “китайского календаря”, доказав, что в микробиологии, биологии, эпидемиологии инфекционных и психосоматических заболеваний, изменениях психоэмоционального статуса людей, в социальных процессах мы сталкиваемся с “земным эхом солнечных бурь”, которым свойственна приблизительно 12-летняя цикличность.

Первая попытка русского изложения “Чжуд-ши” (Восьмичленной тантры тайных устных наставлений), основного трактата тибетской медицины, принадлежит П. Бадмаеву (1901), вторая — А. Позднееву (1908). Оба автора были репрессированы. Лишь в 1988 г. в переводе Д. Б. Дашиева советские врачи смогли ознакомиться с “Чжуд-ши”. Большинство глав книги посвящено тибетской фитотерапии. В 1994 г. вслед за лондонским изданием “Tibetan medical paintings” появилось и русское издание “Атлас тибетской медицины”, свод иллюстраций к тибетскому медицинскому трактату XVII в. “Голубой берилл”, поясняющему главы “Чжуд-ши”. Первый трактат до настоящего времени не переведен ни на английский, ни на русский языки (не говоря уже об украинском). Велика заслуга ленинградских фармакогностов А. Ф. Гаммерман, К. Ф. Блиновой, Д. Ю. Буткус, бурятских тибетологов Э. Г. Базарона, С. Н. Николаева, Т. А. Асеевой и других, которые в течение десятилетий идентифицировали сотни видов растений, применяемых в тибетской медицине. Для современного фитотерапевта “Чжуд-ши” может служить справочником не только по арсеналу, но и по принципам лечения. Показателен и тот факт, что из многих тысяч книг по китайской фитотерапии русскоязычным врачам доступны лишь единичные издания таких авторов, как Ф. И. Ибраги-



мов, В. С. Ибрагимов (1960), Чхве Тхэсон (1987), Халмурат Упур, В. Г. Начатой (1992). Синдром запаздывания в изданиях характерен и в отношении китайской фитотерапии (Чжан Чжунцин, 1991). Почти через 1000 лет после написания "Канон врачебной науки" Абу Али ибн Сина был переведен на русский язык, а сотни трудов других представителей ирано-таджикской медицины ждут своих переводчиков. Несмотря на закрытость, а также различия школ и систем фитотерапии, прослеживается преемственность, порой полная идентичность применения ряда растений и их сочетаний в греко-арабо-таджико-персидской, индо-тибетской (с ее монгольской и бурятской ветвями), а также близких китайской, вьетнамской, корейской и японской медицинах. Наряду с общностью арсенала в них обнаруживается и общность некоторых принципов фитотерапии, что прослеживается, например, по монументальному справочнику Амирдовлата Амасиаци "Ненужное для неучей" (XV в.). Приведем основные принципы:

- фитотерапевт должен иметь как можно более широкий, специально подобранный арсенал лекарственных растений;
- чем тяжелее патология, тем более поликомпонентен должен быть сбор лекарственных растений, усложняемый порой в процессе лечения;
- многие "кирпичики", сочетания растений-синергистов, детоксикантов, "эвакуаторов-очистителей", направляющих, дополняющих действие друг друга, облегчающих биодоступность лекарства, уже подобраны в традиционной медицине; необходимо восприятие этих блоков научной медициной, в которой неправомерно преобладает правило лечения одним растением;
- в традиционной медицине используют преимущественно съедобные, пищевые, кормовые растения, суррогаты чая, пряности; некоторые ядовитые растения, из которых выделены медиаторные яды — блокаторы различных ферментов, составившие основу современной научной фармакологии, применяют весьма ограниченно; понятие фитодетотерапии, с трудом пробивающее себе дорогу на обочине и даже вне научной медицины на коммерческой стезе, в них давно сформировано;
- комплексный (сочетание с другими необходимыми видами терапии), системный (а не симптомный), индивидуальный (а не шаблонно-типовой) подход к пациенту не является декларацией в фитотерапии стран Восточной и Центральной Азии — высшим классом фитотерапии считается подбор компонентов сбора, подходящих конкретному пациенту.

Совершенно очевидно, что соблюдение не только всех, но даже единичных принципов фитотерапии в наших условиях невозможно. Тем не менее, именно в бывшем СССР впервые сложились условия для восприятия идеологии, теории, методологии и практики фитотерапии. Произошло это благодаря формированию учения о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) организма. Теория СНПС создана советским фармакологом Н. В. Лазаревым (1959) при объяснении повышения резистентности организма к инфекциям без применения специфических вакцин и сывороток под влиянием препаратов корней женьшеня и элеутерококка колючего. Впоследствии было установлено, что сопротивляемость организма на фоне классических фитоадаптогенов возрастает не только к инфекциям, но и к широкому ряду повреждающих, болезнетворных агентов и воздействий: к гипоксии, гипо- и гипертермии, различным, включая медикаменты, токсинам, голоданию, перегрузкам, иммобилизации, радиации. Ученик Н. В. Лазарева И. И. Брехман (1957, 1968), основатель валеологии, впервые сформулировал требования к адаптогенам, которые в настоящее время могут быть значительно расширены даже только в результате констатации различных аспектов их эффективности:

- отсутствие токсичности, влияния на нормальные параметры жизнедеятельности и метаболизма;
- повышение резистентности к широкому спектру инфекционных заболеваний, высокий иммунокорригирующий эффект, противоопухолевые свойства;
- стресс-лимитирующие свойства, препятствие стресс-индуцированному, например, операционному, метастазированию, иммунодефициту;
- мощные детоксикационные свойства, проявляющиеся, например, в отношении поражающих ЦНС ядов, как вызывающих наркоз, так и конвульсантов, цитостатиков, гепатотоксических ядов и медикаментов, канцерогенов, мутагенов, метгемоглобинообразователей и др.;
- коррекция метаболизма и его нейроэндокринной регуляции, в частности углеводного, липидного, белкового обменов, синтеза РНК и ДНК. Для фитоадаптогенов типично положительное гонадотропное, противодиабетическое действие с увеличением синтеза и экзоцитоза инсулина; положительное, регулирующее влияние на функции надпочечников — способность препятствовать



развитию гипокортицизма при стероидной терапии, а также сглаживать чрезмерное повышение концентрации 17-ОКС в крови при стрессе;

- женьшень и другие классические фитоадаптогены долгое время рассматривали как аналог фенамина и его производных, т. е. как стимулятор работоспособности. Из неоднородной группы адаптогенов лишь лимонник можно расценить как стимулятор. Курсовое и в меньшей мере разовое применение других растений ведет к повышению физической выносливости, толерантности к физическим нагрузкам, тренированности, что не сопровождается высоким психотоническим, стимулирующим действием, ажитацией, бессонницей. Адаптогены сокращают время восстановления работоспособности, повышают эффективность закаливания, лечебной физкультуры, способствуют сбережению гликогена печени для продления функций углеводзависимых органов (мозг, сердце), мобилизации незэстерифицированных жирных кислот как источника энергии при физических нагрузках и стрессе. Очень важным отличием адаптогенов от производных фенамина и других психомоторных стимуляторов является повышение их эффективности по мере продления курса приема и отсутствие стадии истощения после стадии проявления тонизирующего действия. Наконец, адаптогены, в отличие от фенамина и других непрямых адреномиметиков, не вызывают пристрастия и зависимости.

К классическим фитоадаптогенам относят женьшень (*Panax ginseng*), аралию высокую (*Aralia elata*), аралию сердцевидную (*A. cordata*), заманху высокую (*Oplopanax elatus*), элеутерококк колючий (*Eleuterococcus senticosus*), акантопанакс сидячецветный (*Acantopanax sesseliflorus*), калопанакс семилопастной (*Kalopanax septemlobus*), полисциас папоротниколистую (*Poliscias filicifolia*) из семейства аралиевых, левзею сафлоровидную (*Rhaponticum cartaimoides*; "маралий корень") из семейства астровых, родиолу розовую (*Rhodiola rosea*), "золотой корень" из семейства толстянковых и, наконец, лимонник китайский (*Schizandra chinensis*) из семейства лимонниковых. Фармакологические свойства классических адаптогенов изучены, в основном, сотрудниками, учениками и последователями Н. В. Лазарева, чем и объясняются ссылки в научной литературе преимущественно на их работы. Теория СНПС теснейшим образом смыкается с наиболее значимыми, фундаментальными теориями медицины и физиологии: адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы Л. А. Орбели (1962) и общего адаптационного синдрома Г. Селье (1960).

Стресс-лимитирующие свойства адаптогенов и многих других растений проявляются в их способности отдалять стадию истощения и продлевать стадию резистентности. Они вызывают следующие феномены:

- препятствуют гипертрофии надпочечников;
- уменьшают число эрозивных поражений слизистой оболочки желудка, что порою механически трактуется (преимущественно в литературе, написанной клиницистами, а не физиологами или фармакологами) как "противоязвенное", а не стресс-протективное свойство;
- уменьшают потерю массы вилочковой железы, селезенки.

Следовательно, фитоадаптогены препятствуют развитию триады Селье, характерной для стадии истощения. Противоальтеративное, антидеструктивное действие адаптогенов и ряда других растений не ограничивается влиянием на слизистую оболочку желудка и тимико-лимфатический аппарат. Ограничение объема и тяжести повреждения на их фоне носит не органотропный, тканеспецифичный, а системный характер и реализуется за счет собственных метаболитов, мобилизации каскадов защиты организма. Пермиссами их действия являются, например, половые гормоны, инсулин и РНК-полимераза, обеспечивающие анаболический эффект адаптогенов,  $\beta$ -эндорфины, различные цитокины, натуральные киллеры, а также некоторые ферменты (супероксиддисмутаза) и катехоламины. Доказано уменьшение тяжести повреждения органов детоксикации, нарушения биохимического состава ткани печени и снижения ее массы на фоне приема адаптогенов, их панкрео-, вазо-, ЦНС-протективное действие. Классические адаптогены препятствуют снижению массы сердца и образованию зон некроза в миокарде. Последнее подтверждено опытами с введением меченого технеция, накопление которого в миокарде при стрессе у крыс было снижено экстрактом родиолы в 2,6 раза. Стресс-лимитирующее действие адаптогенов подтверждено и на иммунологическом уровне: отвары корней аралии, элеутерококка, родиолы, левзеи нормализуют продукцию перитонеальными макрофагами интерлейкина-1- $\alpha$ , устраняют стресс-индуцированное снижение чувствительности макрофагов к стимулирующему действию стафилококков, а лимфоцитов — к комитогенному действию цитокинов в реакции бласттрансформации, предупреждают уменьшение продукции антител к эритроцитам барана, количества антителообразующих клеток селезен-



ки. Включением в поликомпонентные индивидуально подобранные сборы элеутерококка, аралии, левзеи, родиолы может полностью нивелировать иммуносупрессорное действие туберкулостатической терапии и туберкулезной интоксикации, а также уменьшать гепатотоксические эффекты у больных туберкулезом легких и сопутствующим гепатитом В и С.

Дальнейшее развитие теории СНПС заключается в обнаружении адаптогенных свойств у довольно широкого спектра растений, принадлежащих к различным семействам и родам. Например, у большинства из 16 неофициальных (т. е. неаптечных) видов рода Карагана (*Caragana*) зарегистрировано наличие высоких противодиабетических, ЦНС-, гепато-, гастро-, стресс- и ангиопротективных свойств. Последние выявлены у отваров из 12 видов и настоек из 14 видов караганы и выражены не в меньшей мере, чем у химически чистого природного соединения рутина — ангиопротектора, допущенного для клинического применения, но не обладающего рядом перечисленных и весьма значимых для спортивной медицины свойств.

Преимущество галеновых форм в сравнении с более дорогим и трудоемким по получению природным соединением очевидно. Доказано, что химически чистые природные соединения разных классов (флавоноиды, катехины, кумарины, сесквитерпены, тритерпены, фенолкарбоновые кислоты и др.) не обладают рядом фармакологических свойств, присущих простым галеновым формам. Так, они не оказывают профилактического и лечебного действия на модели аллоксанового диабета, не предупреждают утраты и не способствуют восстановлению базовых, безусловно- и условно-рефлекторных форм поведения животных, способствующих выживанию особи и вида в целом. Исходя из предположения о способности галеновых форм корректировать не только углеводный, белковый, но и липидный обмен, была проведена клиническая апробация эффективности настоев поликомпонентных сборов при дислипидемиях. У больных с атеросклерозом сосудов головного мозга подтверждена высокая антидислипидемическая эффективность фитотерапии. Адаптогенные свойства, способность ограничивать объем и тяжесть альтерации, оптимизировать процессы репарации, в частности регенерации, обнаружены у большинства галеновых форм из 157—200 изученных видов растений. Некоторые авторы в ряду адаптогенов рассматривают препараты алоэ, почек березы, леспедеции двухцветной, сирени

амурской, бадана толстолистного, разных видов подорожника, солодки, дудника, пиона, маакии амурской и др., а также препараты животного происхождения, такие как пантокрин, сайторин, ранторин, цыгапан.

Несомненным дальнейшим развитием теории СНПС является обнаружение у ряда флавоноидов и фенолкарбоновых кислот мягких адренопозитивных свойств, которые объясняются обратимым ингибированием катехол-О-метилтрансферазы в симпатических синапсах и препятствием окислению катехоламинов. Таким образом, доказано наличие природных, т. е. широко распространенных, регуляторов адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы.

Китайская и тибетская медицина сделали достаточно много и для популяризации препаратов из рогов оленей при самых различных заболеваниях. Препараты из рогов пятнистого оленя включены в китайскую фармакопею еще в 1596 г. по инициативе врача Ли-ши-джня. Эти препараты получают из пантов (лу-жун), окостенелых рогов (цзю) и крови (сюэ). Упомянутый ранее памятник средневековой тибетской культуры "Чжуд-ши" хранит сведения о лекарственных препаратах из животного сырья (рогов оленей), которые широко и с успехом использовались в те времена. Дошедшие до нас исторические сведения свидетельствуют, что это препараты, которые, прежде всего, оказывают действие при заболеваниях центральной нервной системы, эндокринных органов, мочеполовой сферы и внутренних органов. Их назначают при общей слабости как тонизирующие средства, при ослаблении сексуальных функций в пожилом и молодом возрасте, а также и по другим показаниям.

С тех пор значение лекарственных средств из рогов оленей несколько не уменьшилось, несмотря на натиск синтетических препаратов в связи с развитием химического синтеза и фармакологического поиска во всех направлениях (направленный синтез дериватов и метаболитов, скрининг и др.).

В 1968 г. был проведен первый международный конгресс "Панты и пантокрин" и опубликованы материалы, касающиеся лечебного применения препарата пантокрин. В России в 1993 г. опубликована небольшая по объему, но весьма содержательная книга А. М. Юдина "Панты и антелеры", которая носит справочный характер по вопросам биологической активности пантов и антелеров (окостенелых рогов) пятнистого оленя, марала, изюбря, европейского и северного оленей, сайги и других животных. Проанализированы



литературные сведения о биологической активности, методах консервирования, химического состава и клинического применения препаратов из рогов оленей.

Сообщалось, что в восточной медицине используют не только рога или панты оленей, но также и хвосты, зародыши, сухожилия, половые железы, пенисы, кровь, кости, кожу и другие органы. На Дальнем Востоке сотни лет препараты из рогов оленей применяли в качестве монотерапии, а также и в комбинации с другими адаптогенами — женьшенем, китайским лимонником и продуктами повышенной биологической ценности — медом, орехами и другими.

Фундаментальные и практические исследования зарубежных авторов, касающиеся препаратов из пантов и антелеров, позволили установить новые химические особенности и фармакологические свойства этих препаратов, такие как повышение синтеза белка, нуклеиновых кислот, влияние на кинетику биохимических реакций в организме, а также на сократительную способность мышечных клеток в культуре, ультраструктуру клеток, противовоспалительный эффект и другие феномены.

Рога изюбря, марала, пятнистого оленя использовали уже достаточно давно, а рога северного оленя, лося и сайги — лишь в последние десятилетия. Если сопоставить соотношение лекарственного сырья от пятнистых оленей и северных оленей, то оно составляет 1:20.

Химический состав пантов у различных видов оленей исследован многими авторами. Среди биологически активных ингредиентов в рогах обнаружены липиды (фосфолипиды, моно- и диглицериды, стерины, свободные жирные кислоты, триацилглицеролы, эфиры стериннов и другие). В фосфолипидной фракции муки пантов марала обнаружены лецитин и лизолецитин, сфингомиелин, коламинкефалин, цереброзид, кардиолипин и аминокислоты, а также простагландины и другие ингредиенты.

В низких концентрациях найдены также стероидные соединения: эстрон, тестостерон, прогестерон и холестерол, выявлены и неорганические элементы: Ca, Mg, Fe, Si, P, Na, K, а также следы V, Sr, Mo и B. Среди аминокислот обнаружены глицин, аланин, пролин, глютаминовая кислота и некоторые короткоцепочечные пептиды. Большинство авторов обращают внимание на несовершенство методов экстракции при выделении биологически активных веществ из пантов, которые могут уходить в отходы производства. Таким образом, химический состав рогов оленей пред-

ставляется довольно сложным и разнообразным, что априори может свидетельствовать о широком спектре фармакологического действия препаратов.

Биологическая активность препаратов из рогов оленей зависит от возраста животных, времени заготовки, способа консервирования, технологии приготовления препаратов и многих других причин.

Препараты из рогов оленей применяются наружно и внутрь, мужчинами, женщинами и детьми при нарушениях функций нервной и эндокринной систем, заболеваниях сердца, печени, почек, репродуктивной системы, инфекционных и многих других болезнях. Эффект, по мнению исследователей, после курса лечения может продолжаться до полутора месяцев.

Природа пантов допускает применение их как в натуральном виде, так и в виде экстрактов. Препараты из рогов северного оленя получили различные названия: рантарин, велкорнип, эпсорин, сибирин.

Постоянное расширение представлений об адаптогенах и их перечня, сведения о фоновости адаптогенных свойств позволяет с достаточными основаниями рассматривать лекарственные, пищевые, съедобные, кормовые растения в качестве естественных стражей биохимического, функционального и структурного гомеостаза млекопитающих. Несомненна трофическая, энергетическая, информационная, репродуктивная (а для человека — эстетическая) зависимость представителей фауны от представителей флоры. Все это должно быть положено в основу, идеологическую и методическую базу поиска новых лекарственных препаратов растительного происхождения и их дальнейшего клинического использования в целях повышения эффективности лечения и профилактики заболеваний, в том числе и у спортсменов, а также для повышения общей и специальной работоспособности спортсменов.

#### Классификация адаптогенов

##### 1. Препараты растительного происхождения

1.1. Монопрепараты — настойка и жидкий экстракт женьшеня; настойка лимонника; жидкий экстракт элеутерококка; жидкий экстракт левзеи; экдистерон; настойка аралии; сапарал; настойка и жидкий экстракт эхинацеи; иммунал; настойка стеркулии; настойка заманихи.

1.2. Комбинированные препараты — эликсир "Грааль"; бальзам "Вигор"; сложная настойка "Витагим", эликсир "Святогор"; эликсиры "Антистресс мен'с формула"; "Антистресс леди'с



формула", энерготоник, бальзам "Мономах", препараты "Яньшен Хубао", "Женьшень королевское желе" и др.

2. Препараты животного происхождения — пантокрин, рантокрин, пантогематоген (экстракт из неокостенелых рогов марала, изюбря или пятнистого оленя, а также кости, зубы, сухожилия, кровь, мозг, мясо, желчь), мускус (секрет мускусной железы кабарги), рог носорога (при истощении и импотенции, антитоксическое, жаропонижающее и антитоксическое средство), липоцеребрин (препарат мозговой ткани крупного рогатого скота), порошок из костей тигров и медведя, свежая и консервированная кровь, мышцы змей (особенно японского ужа), кожа и мясо ежа, экстракт из свежих улиток, порошок из сушеных сверчков, раковины жемчужницы и рептилий (в Юго-Восточной Азии), пауки и скорпионы (как успокаивающее, наркотическое и антитоксическое средство), черви, пиявки, продукты пчеловодства — перга, цветочная пыльца, маточное молочко (женьшень + маточное молочко), сотовый мед из рамок многолетней экспозиции, мед с препаратами адаптогенов (женьшенем, родиолой розовой, левзеей и др.), препараты из морских и океанических животных — кукумарий, морских львов и других млекопитающих, мидий, морского гребешка, морских черепах и др.

3. Препараты минерального происхождения — мумие.

4. Витаминные препараты.

**Фармакокинетика.** Препараты всех адаптогенов быстро и полностью всасываются в пищеварительном канале, распределяются во всех органах и системах. Выделяются преимущественно с мочой, незначительная часть — с фекалиями.

**Фармакодинамика.** Механизм действия адаптогенов связан с их активирующим влиянием на обменные процессы. Препараты более выражено стимулируют процессы окислительного фосфорилирования, при гипоксии и экстремальных ситуациях, неблагоприятных условиях внешней среды нормализуют показатели энергетического и нуклеинового обмена, обладают антиоксидантным действием (повышая активность факторов антиоксидантной защиты и угнетая пероксидное окисление липидов). Препараты проявляют мембраностимулирующее действие; для большинства медикаментов установлена антигипоксическая активность. Адаптогены могут также стимулировать биосинтез катехоламинов. Последнее свойство определяет необходимость назначения адаптогенов утром или при необходимости — 2—3-разового приема в первой половине дня.

Для спортсменов важным является утренний прием, так как он совпадает с их физиологическим утренним подъемом, активацией метаболических процессов в организме и ночным уменьшением активности этих процессов. Кроме того, различные адаптогены дифференцированно (наиболее выражено у препаратов эхинацеи) оказывают иммуотропное влияние.

Основные эффекты адаптогенов:

1. Умеренная стимуляция умственной и физической работоспособности. Данное свойство у растительных адаптогенов в основном реализуется благодаря содержанию алкалоидов.

Следует отметить, что такой эффект проявляется при приеме адаптогенов в больших дозах (25—50 капель на прием), в то время как препараты в незначительных дозах (2—10 капель на прием) могут обладать преимущественным обратным действием, оказывать угнетающее влияние на ЦНС у отдельных индивидуумов, вызывать заторможенность, уменьшение активности, постоянную сонливость.

2. Повышение устойчивости организма к неблагоприятным факторам путем адаптационной перестройки обмена веществ, в том числе при реализации радиопротекторного эффекта.

3. Антистрессовое влияние.

4. Повышение чувствительности зрительного и слухового анализаторов.

5. Гемопозитивный эффект.

6. Улучшение функции миокарда, печени и других органов.

7. Ускорение процессов регенерации, репарации, иммуномодулирующее действие.

8. Нормализующая и умеренная стимуляция функции эндокринной системы.

9. Стимуляция половой функции.

Следует учесть, что анаболическое действие растительных адаптогенов реализуется лишь на фоне тренировочного воздействия, поэтому применять их нужно при адекватных физических нагрузках. Поскольку все названные препараты обладают свойствами усиливать процессы возбуждения и торможения в ЦНС, очень важно уметь соблюдать их правильную дозировку, а также соблюдать временные интервалы приема.

При назначении растительных адаптогенов необходимо учитывать динамику суточных биоритмов, и тогда будет возможным усиление (синхронизация) последних. Неправильное назначение препаратов может вызвать нарушение суточных биоритмов (десинхронизацию). В качестве ориентира необходимо использовать



суточную экскрецию катехоламинов, которая усиливается утром и достигает максимума в первой половине дня.

Далее приводится более подробное описание наиболее распространенных (и доступных) в настоящее время адаптогенов, которые можно использовать для поддержания нормального функционального состояния различных систем организма и повышения функциональных резервов. Следует отметить, что различные адаптогены отличаются не только силой, но и спектром действия, что следует учитывать при их применении в каждом конкретном случае.

**Аралия маньчжурская** (*Aralia mandschurica* Rupr. et Maxim). В медицине используются корни, в них содержатся арализиды А, В и С, производные олеиновой кислоты, остатки сахаров, эфирное масло, алкалоид аралии, смолы.

По биологическому действию аралия близка к женьшеню, она стимулирует центральную нервную систему, снимает усталость, повышает работоспособность, оказывает благотворное влияние при шизофрении, неврастении, гипотонии и гипертонии, выравнивает артериальное давление, снижает содержание сахара в крови.

Употребляется водная настойка аралии (содержащая 20 % спирта). Ее можно приготовить следующим образом: залить измельченные корни дистиллированной водой, поставить на 1—2 дня в холодное место, ежедневно несколько раз взбалтывать, затем добавить такой же объем водки (для предотвращения брожения) и оставить еще на 7—10 дней. Осадок не удалять. На 0,5 л настоя берут 12,5 г сухих корней. Настойку аралии принимают по 30—40 капель 2—3 раза в день.

Аралия выпускается не только в виде настойки, но и в виде таблеток сапарала, который представляет собой сумму аммонийных оснований солей тритерпеновых гликозидов (аралозидов), полученных из корней аралии маньчжурской. В отличие от настойки, таблетки сапарала не обладают таким сильным сахароснижающим и анаболическим действием. При этом препарат более выражено возбуждает нервную систему, чем настойка аралии, а также повышает общую работоспособность. Форма выпуска: таблетки по 50 мг. Принимают 1—2 раза в день по 1—2 таблетки.

**Противопоказания** к приему препаратов аралии: повышенная возбудимость, бессонница, гипертоническая болезнь II Б стадии и выше, эпилепсия, гиперкинезы.

**Женьшень обыкновенный** (*Panax ginseng* C. A. May) с древних времен используется в медицине стран Дальнего Востока. Пожалуй, он является самым известным адаптогеном. В корнях женьшеня много биологически активных веществ: панаксозиды А, В и др., гинзенин, панакссапонин, панаксовая кислота, алкалоиды, эфирное масло, витамины, смолы, железо, медь, цинк, рубидий, свободные аминокислоты. Комплекс действующих веществ женьшеня пока не разделен. Носителем фармакологического действия считаются гликозиды, представляющие собой сложный комплекс близких по свойствам веществ, содержание которых в корне достигает 19—21 %.

Женьшень характеризуется очень широким спектром действия, однако основное влияние оказывает на ЦНС. Он обладает противовоспалительным эффектом, положительно влияет на углеводный обмен, сердечно-сосудистую систему, функционирование половых желез, улучшает зрение. Применяется при неврозах, неврастении, психастении, сахарном диабете, болезни Боткина и т. п. Препараты женьшеня увеличивают газообмен, стимулируют тканевое дыхание, снижают ЧСС, нормализуют пониженное артериальное давление. При повышенном артериальном давлении женьшень препятствует проникновению кальция внутрь гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, ослабляет их сужение, что и способствует понижению давления.

В последнее время в Китае принята теория о семи эффектах женьшеня:

- укрепление физической силы всего организма и устранение усталости;
- лечение анемии, гипотонии, ослабления сердечной деятельности;
- успокаивающее действие на психику, эффективное лечение неврозов, неврастении, нарушений функции нервной системы;
- стимуляция секреторной функции, устранение ощущения жажды;
- улучшение функции легких и успокоение приступов астмы;
- нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повышение аппетита;
- нейтрализация ядов, улучшение состояния кожи.

Действие женьшеня медленное, что часто затрудняет определение эффективности применения. Он может по-разному действовать на различные организмы при одинаковом диагнозе. Наиболее важным является тонизирующее влияние женьшеня, которое проявляется при дли-



тельном применении и заключается в улучшении общего состояния организма. При однократном приеме препарата (в двойной-тройной дозе) снижается усталость и повышается работоспособность. Стимулирующее действие женьшеня наиболее ярко проявляется в повышении умственной работоспособности, причем в первую очередь он повышает качество выполнения задания (психологического теста). В отличие от синтетических препаратов женьшень при стимуляции нервной системы не держит организм длительное время в возбуждении, т. е. его действие отличается большей мягкостью.

Женьшень действует как особый стимулятор на здоровых людей. В отличие от психомоторных стимуляторов после периода стимуляции он не вызывает неблагоприятных реакций и не истощает естественных резервов организма. Женьшень помогает при стрессе, усиливает образование ферментов и нормализует вызванные стрессом биохимические нарушения. В критический момент человек, принявший препарат женьшеня, получает дополнительный заряд силы.

Наибольшим эффектом обладает 3 %-я настойка женьшеня на водке или 40 %-м спирте. В продаже чаще имеется препарат из женьшеня на 70 %-м спирте в виде 10 %-й настойки, хотя в этом случае отмечается неполное извлечение всех действующих веществ из корня. Возможно применение и водной настойки женьшеня, содержащей 20 % спирта. (Ее самостоятельное приготовление такое же, как настойки аралии.) В случае ее изготовления из сырых корней они берутся в количестве 50 г (сухих 12,5 г). Применяется 3 %-я настойка 2—3 раза в день за 20—30 мин до еды в течение 1—1,5 мес. Перерыв между курсами составляет 1 мес. Доза — 30—40 капель, можно чайную или десертную ложку (по назначению врача). Китайско-тибетская медицина рекомендует принимать женьшень в холодное время года.

Большие дозы настойки женьшеня (50—100 г) опасны, они вызывают головокружение, затруднение дыхания, озноб, кровотечение и другие нарушения.

Наиболее типичные противопоказания для приема женьшеня:

- молодой возраст (исключение — нервный срыв);
- беременность (на фоне повышенного тонуса матки можно спровоцировать выкидыш);
- прием других препаратов стимулирующего действия, особенно психомоторных стимуляторов, например, кофеина;

- острые заболевания (ОРЗ, явления аллергии);
- острые воспалительные процессы (фурункулез и другие гнойничковые заболевания кожи);
- высокое артериальное давление;
- склонность к кровотечениям.

**Заманиха высокая, оплопанакс высокий** (*Oplopanax elatum*). У этого растения используются корневища с корнями, которые собирают весной или осенью.

Подземные органы заманихи содержат эфирные масла (2,7 %), кумарины (0,2 %), флавоноиды (11,5 %), смолистые вещества. Биологически активный комплекс, составляющий до 6,9 % массы воздушно-сухих корневищ, представлен суммой сапонинов — эхиноксозидов.

При изучении на кошках влияния 40 %-й спиртовой настойки заманихи высокой, приготовленной методом мацерации в соотношении 1:5, показано стимулирующее влияние настойки на ЦНС. При внутривенном ее введении кошкам, находящимся в состоянии мединалового сна (до 350 мг·кг<sup>-1</sup>), амплитуда сердечных сокращений у них увеличивалась на 20—30 %, а число сокращений сердца уменьшалось на 5—10 ударов. Сумма гликозидов заманихи, введенных кошкам в тех же условиях (доза 0,15—2,5 мг·кг<sup>-1</sup>), увеличивала амплитуду сердечных сокращений в 1,5—2 раза.

В условиях клиники применяли настойку заманихи перорально и пришли к заключению, что она малотоксична, оказывает возбуждающее действие на ЦНС, усиливает моторную активность и рефлекторную деятельность, повышает амплитуду и тонус сердечной мышцы.

Заманиху используют в качестве стимулятора деятельности ЦНС при нервных и психических заболеваниях, астениях, астенодепрессивных и астеноипохондрических состояниях, возникших после истощающих заболеваний, для поддержания бодрости при физической и умственной усталости, половом бессилии, а также при легких формах сахарного диабета.

Настойку заманихи в соотношении 1:5, приготовленную на 70 %-м спирте из корней и корневищ, назначают при гипотонии, астенических и депрессивных состояниях по 30—40 капель 2—3 раза в день.

**Противопоказаниями** для применения заманихи являются гипертония, лихорадочное состояние, нарушение сердечной деятельности, бессонница.

**Кордицепс** (*Cordyceps sinensis*). Это редчайшее сырье, которое является уникальным естественным соединением представителей флоры (гифа



и мицелий гриба вида спорыньи) и фауны (личинка мотылька, на которой паразитирует этот гриб), что не имеет аналогов по своей форме и свойствам в природе. В 80-х годах XX в. из кордицепса было выделено много специфических компонентов и установлено, что эти вещества эффективно повышают показатели иммунитета, сопротивляемость инфекциям, а также оказывают противораковое действие. За последние 50 лет из кордицепса были выделены такие компоненты, как аденозин, полиоза кордицепса, пептидные соединения, незаменимые аминокислоты, витамины и микроэлементы. Установлено, что кордицепс может снижать количество липидов в крови, предотвращать развитие атеросклероза, стимулировать процессы кроветворения, регулировать иммунитет, замедлять рост злокачественных опухолей, восстанавливать силы при истощении, предотвращать старение тканей человеческого организма. Кордицепс обладает сильным антиоксидантным действием, лежащим в основе многих его фармакологических свойств.

Производимые в Китае и в России ДД на основе кордицепса, если верить рекламным проспектам, являются натуральным средством регулирования иммунитета, повышающим резистентность организма к различным заболеваниям. Поскольку у спортсменов часто наблюдаются иммунодефицитные состояния, продукты такого рода пользуются у них значительной популярностью. Кроме того, кордицепс — это естественный антибиотик, эффективный в отношении многих патогенных микроорганизмов, особенно при легочных заболеваниях. Детоксицирующее действие кордицепса способствует улучшению функции печени. Он является также хорошим средством для нормализации функции почек. Кордицепс содержит много ненасыщенных жирных кислот, что способствует защите сосудистой стенки от атеросклеротического поражения. Диетические добавки на основе кордицепса помогают бороться с усталостью и, кроме того, улучшать самочувствие людей, которые вынуждены жить или работать в условиях кислородного голодания.

Кордицепс стимулирует активность и распределение Т-лимфоцитов, естественных киллеров (НК-клеток) и клеток системы мононуклеаров — макрофагов, а также повышает секрецию лимфы. При этом активность и действие НК-клеток увеличивается в 1,5 раза; фагоцитарная функция мононуклеарных макрофагов повышается на 73 %, фагоцитарный индекс — на 130 %, а активность кислой фосфатазы — на 78 %. Прием экстрак-

та кордицепса позволяет организму с нехваткой лейкоцитов 40 % на протяжении 7 дней восстановить их количество, а это свидетельствует о стимулировании пролиферации мегакариоцитов селезенки, активизации работы гипоталамуса и гипофиза, повышении секреции гормонов, регулировании биохимических процессов в организме.

Кордицепс также проявляет всестороннее воздействие на функцию кроветворения, стимулируя образование стволовых кроветворных клеток костного мозга, грануло-мононуклеарных тканевых клеток и фибробластов, пролиферацию мегакариоцитов селезенки. Он снижает дисбаланс иммунной системы организма при таких болезнях, как острые респираторные заболевания, аллергические состояния, стоматит, а также других патологических и предпатологических состояниях, вызванных стрессом (например, синдром хронической усталости, утомление после психоэмоциональных нагрузок, неврастения, частые сновидения, анорексия и др.): Кордицепс влияет на энергетический метаболизм клетки посредством воздействия на процессы биосинтеза АТФ.

Вероятно, ДД на основе кордицепса обладают высокой эффективностью. Имеются данные о том, что китайские спортсменки, принимающие препараты на основе кордицепса на протяжении нескольких дней, устанавливали мировые рекорды 14 раз на одном турнире, причем соревнуясь почти без отдыха.

Вследствие ингибирующего действия кордицепса на процессы свертывания крови его препараты не следует комбинировать с антикоагулянтами. Кордицепс может усиливать эффект бронходилататоров. При желчнокаменной болезни применять препараты кордицепса следует под контролем врача.

**Левзея сафлоровидная, или маралий корень** (*Leuzea carthamoides* D.C.) давно используется в народной медицине Алтая. Ее листья, стебель и, особенно, корневища и корень содержат биологически активные вещества, накапливающиеся к концу вегетации: алкалоиды, экдистен, сахара, эфирные масла, инулин, соли фосфорной кислоты, дубильные и смолистые вещества, камеди. Их химический состав мало изучен.

Экдистерон (экдистен, ратибол) является стероидным соединением, выделенным из левзеи сафлоровидной. Обладает выраженным анаболическим и тонизирующим действием. Форма выпуска: таблетки по 5 мг. Принимают по 5—10 мг 3 раза в день.



Препараты левзеи оказывают тонизирующее и стимулирующее действие. Основными их фармакологическими свойствами являются повышение силы сокращения и работоспособности мышц, улучшение кровоснабжения мышц и головного мозга. Левзея применяется при функциональных расстройствах ЦНС, упадке сил, умственном и физическом утомлении, при работе в экстремальных условиях, бессоннице, сахарном диабете, хроническом алкоголизме. При длительном ее приеме снижается заболеваемость, улучшается самооценка состояния здоровья, снижается ЧСС при физической нагрузке, повышается статическая выносливость и тонкая координация кисти, улучшается умственная работоспособность. После однократного приема экстракта левзеи отмечается стимулирующее действие на ЦНС. При этом также смягчается гемодинамическая реакция на физическую нагрузку и сокращается восстановительный период после нее (меньше, чем при приеме элеутерококка, но больше, чем после приема женьшеня).

Левзея применяется в виде настойки на 70 %-м спирте (1:10 сырого вещества) по 1 ст. ложке 2—3 раза в день до еды. При длительном приеме продолжительность одного курса в ряде случаев достигает до 9 нед.

**Противопоказаний** у левзеи нет, единственный случай, когда ее прием может повредить, — это назначение больным шизофренией во время обострения.

**Лимонник китайский** (*Schizandra chinensis* (Turcz) Baill). В восточной медицине используются плоды, семена, листья и побеги лимонника, которые обладают тонизирующими свойствами при физической и умственной усталости. В них содержится 5—11 % органических кислот, витамины С и Е, микроэлементы (медь, цинк, никель, марганец), эфирные масла, жирные масла, смолы и ряд веществ фармакологического действия — схизандрин, схизандрол и др. Основным стимулирующим веществом является схизандрин, который содержится в семенах и ягодах лимонника, поэтому в медицине в основном и применяются препараты из семян и ягод.

В плодах лимонника найдены фенольные (Р-активные — около 100 мг на 100 г сырья, преимущественно катехины) и минеральные соединения, витамины, органические кислоты, сахара (2—6 %, преимущественно моносахариды), липиды, углеводы и др. В соке плодов лимонника установлено присутствие винной (до 3 %), лимонной (до 52 %), яблочной (40 %), янтарной (до 4 %) и щавелевой кислот. Сок также содержит пектины

(0,2—4 %) и витамин С (до 33 мг %). Кроме того, в плодах лимонника найдены ненасыщенные жирные кислоты, в частности линолевая и линоленовая. Считается, что основная биологическая активность лимонника и его стимулирующее действие на организм обусловлены преимущественно наличием схизандрина. В спелых семенах больше 5 % выпадает на долю фенольной лигнановой фракции, которая является смесью схизандрина и его аналогов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -, псевдо- $\gamma$ - и нео- $\gamma$ -схизандрины, дезоксисхизандрин, схизандрол и др.). Структура некоторых соединений (схизандрина, схизандрола,  $\gamma$ -схизандрина, дезоксисхизандрина) установлена, другие соединения получены в чистом виде.

Тонизирующее действие препаратов лимонника на организм обычно весьма медленное (через 2—10 нед приема), но эффективное при общей усталости и слабости, повышенной сонливости. Лимонник нормализует артериальное давление, утоляет жажду, повышает аппетит и кислотность желудочного сока, снимает мышечную усталость и боли. Он используется как профилактическое средство при артериосклерозе и понижении остроты зрения.

Кроме того, учитывая, что лимонник китайский в наибольшей степени, сравнительно с другими адаптогенами, усиливает процессы возбуждения в ЦНС, в то же время значительно повышая физическую и умственную работоспособность, его применение в фармакологическом обеспечении подготовки спортсменов, в частности представителей игровых видов спорта, тяжелоатлетов и борцов, является полностью целесообразным.

Лимонник назначается в виде настойки (на 96 %-м спирте) плодов и семян (25 %) по 20—40 капель 2—3 раза в день. Его можно применять в виде легкого отвара (20 г лимонника на 200 г воды) по 1 ст. ложке 2—3 раза в день (употреблять теплым). Употребляется он и в виде порошка (таблеток) по 0,5 г утром и вечером. Препараты рекомендуется принимать натощак или через 4 ч после еды.

Лимонник малотоксичен, он не дает никаких отрицательных последствий при разумном употреблении, являясь не только лекарством, но и диетическим продуктом. Однако он противопоказан при нервном возбуждении, бессоннице, выраженной гипертонии и нарушениях сердечной деятельности. Противопоказаниями для приема лимонника являются также повышение температуры тела и беременность. Применение лимонника в чистом виде, особенно в больших дозах,



часто провоцирует беспокойство и бессонницу. Переносимость препаратов организмом можно установить с помощью пробной дозы: результат проявляется через 30—40 мин и сохраняется в течение 4—6 ч.

**Родиола розовая, или золотой корень** (*Rhodiola rosea* L.) — давно известное на Востоке (а отчасти и в Европе) лекарственное растение. Используются корневища и корни, в них содержатся гликозиды, сапонины, сахара, дубильные вещества, эфирное масло, органические кислоты, жиры, воск, флавоноиды, танины, белки. Очищенный водный препарат золотого корня — родозин — в клинической практике не применяется, а используется только для экспериментальных работ. Выделены два основных действующих вещества родиолы розовой: родиолозид — п-окси-β-этанол (или п-тирозол) и морозид п-тирозола.

Препараты родиолы розовой обладают тонизирующим и стимулирующим действием и применяются при простуде, неврозе, астенических состояниях, гипотонии; они снимают сердечную боль, усталость, повышают физическую работоспособность. Стимулирующее действие экстракта родиолы розовой на мышечную работоспособность является одним из наиболее выраженных (наряду с элеутерококком), отмечается, что при длительном применении он повышает мышечную силу. Золотой корень нормализует деятельность сердечно-сосудистой системы (повышает диастолическое артериальное давление при гипотензии и снижает повышенное систолическое артериальное давление, преимущественно снижает высокую частоту сердечных сокращений и повышает — низкую). Он стимулирует также и умственную работоспособность. Считается, что центральное действие золотого корня не связано с прямым влиянием на кору больших полушарий, а обусловлено воздействием на ядра гипоталамуса.

**Показания к применению** препаратов родиолы розовой у здоровых людей:

- как стимулирующее средство при переутомлении в реабилитационный период после соматических и инфекционных заболеваний;
- при работе, требующей повышенной умственной нагрузки; в целях профилактики препарат назначается за несколько дней до предстоящей работы; здоровым лицам с склонностью к астенизации;
- для поддержания работоспособности в процессе выполнения и восстановления после длительной интенсивной физической нагрузки.

Принимают родиолу в виде настойки (экстракта) 1:1 на 40 %-м спирте по 20—25 капель 2—3 раза в день до еды. Возможно применение как разовых доз, так и длительный (несколько недель) курс приема препарата. Можно также самостоятельно приготовить водную настойку золотого корня (так же, как из женьшеня, только настаивать 10—15 дней). Ее следует принимать 2—3 раза в день по столовой ложке до еды.

Родиола розовая при пероральном приеме малотоксична.

**Противопоказания:** препараты родиолы розовой не следует применять при высоком артериальном давлении, повышенной температуре тела, а также при эмоциональном возбуждении.

**Секуринега полукустарниковая** (*Securinega suffruticosa* (Pall) Rehd) в диком виде произрастает в Корее, Северо-Восточном Китае, Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, а также культивируется. В качестве адаптогена используются молодые не одревесневшие побеги и листья. В них содержится большое число алкалоидов: secuридин, алло-секуридин, secuринол А, В и С, суфрутикодин, суфрутикодинин, дигидросекурин. Верхушки побегов содержат до 0,2 % алкалоидов, листья — до 0,8 %. Основным изученным алкалоидом является secuридин, преимущественно определяющий фармакологическую активность secuринеге.

Тонизирующие свойства secuринеге используются при ослаблении сердечной деятельности, общей слабости, половом бессилии, заболеваниях тройничного и лицевого нервов, при поражениях ЦНС и периферической нервной системы и т. п.

Принимается secuринега в виде 0,4 %-й настойки свежих листьев по 10—20 капель 2—3 раза в день. Продолжительность курса — 20 дней.

Секуринега противопоказана при гипертонии, стенокардии, атеросклерозе, болезнях почек со снижением экскреторной функции.

**Стеркулия платанолистная** (*Sterculia platanifolia* L.). Подобно элеутерококку и женьшеню стимулирует работоспособность и анаболические процессы, не содержит сильнодействующих веществ, поэтому препараты стеркулии считаются мягкими психостимуляторами.

В листьях стеркулии содержатся эфирное масло (до 0,1 %), смолы (около 5 %), органические кислоты (2,5 %), следы алкалоидов. В семенах найдены кофеин, теобромин, органические кислоты (около 6 %), липиды (до 26 %) и следы алкалоидов.

Настойку стеркулии применяют в качестве возбуждающего средства при физической и умственной усталости, переутомлении, астенических



состояниях, после истощающих заболеваний. На ночь принимать не рекомендуется.

**Элеутерококк колючий** (*Eleuterococcus senticosus Maxim*). В настоящее время препараты элеутерококка получили значительное распространение и являются одним из наиболее широко применяемых адаптогенов в различных экстремальных условиях (в том числе, и при работе в условиях Крайнего Севера, высокогорья, повышенной температуры и влажности воздуха). В корнях элеутерококка содержатся 7 гликозидов (элеутерозидов), а также глюкоза, сахароза, крахмал, воск и другие вещества.

Тонизирующее действие элеутерококка проявляется при длительном применении и состоит в улучшении общего состояния здоровья. Он улучшает основной обмен, повышает адаптационные свойства организма (в том числе и устойчивость к гипоксии), регулирует содержание сахара в крови, нормализует состояние организма при стрессе. У лиц, продолжительно принимающих препараты элеутерококка в экстремальных условиях, по сравнению с контрольной группой отмечается снижение заболеваемости, улучшение самооценки состояния здоровья, увеличение жизненной емкости легких, более быстрое восстановление исходных величин гемодинамических параметров и частоты дыхания после выполнения физической нагрузки, некоторое увеличение мышечной силы и статической выносливости. Элеутерококк успешно используется для профилактики ухудшения самочувствия у метеозависимых людей.

Разовое применение элеутерококка оказывает стимулирующий эффект — снижаются усталость, сонливость и повышается физическая работоспособность. Элеутерококк улучшает также умственную работоспособность, причем на длительное время и не вызывая отрицательных последствий. При этом, в отличие от женьшеня, элеутерококк в первую очередь повышает скорость выполнения психологических тестов и мало влияет на точность их выполнения. Отмечается, что под его действием происходит некоторое ослабление иррадиации возбуждения и усиление внешнего торможения. Элеутерококк является одним из наиболее ценных растительных стимуляторов физической работоспособности. При действии его в разовой дозе происходит укорочение (по сравнению не только с контрольной группой, но и с группами спортсменов, принимавших женьшень и левзею) периода восстановления параметров сердечно-сосудистой системы, несколько повышается устойчивость к гипоксемии, работа выполняется

с меньшим усилием (в меньшей степени повышается остаточный тонус мышц). Следует отметить, что, как и в случае с другими адаптогенами, стимулирующее действие элеутерококка не является существенным при выполнении нагрузки максимальной мощности, а проявляется в основном на фоне предыдущего утомления.

Применяется элеутерококк в виде спиртовой настойки (экстракта) по 15—30 капель на ложку воды за 0,5 ч до еды 1—3 раза в день. Рекомендуется профилактический прием в течение 3—5 дней каждый месяц. При профилактическом приеме экстракта элеутерококка во вредных производственных условиях курс приема составляет 1 мес и повторяется с месячным интервалом.

Препараты элеутерококка не рекомендуется назначать при высокой температуре, в острый период инфекционных и соматических заболеваний, при гипертонической болезни II Б ст. и выше. Высокие дозы экстракта элеутерококка могут вызвать у людей бессонницу, раздражительность и чувство тревоги.

**Эхинацея пурпурная** (*Echinacea purpurea L.*). У препаратов эхинацеи, сравнительно с другими адаптогенами, больше выражены иммуномодулирующие свойства, а также отмечено противовоспалительное, противомикробное, противовирусное влияние.

Все части растения содержат полисахариды, эфирное масло (цветки — до 0,5 %, трава — до 0,35, корни — от 0,05 до 0,25 %). Главная составная часть эфирного масла — нециклические сесквитерпены. В корнях обнаружены гликозид эхинакозид, бетаин (0,1 %), смолы (около 2 %), органические кислоты (пальмитиновая, линолевая, церотиновая), а также фитостерины. Основными действующими веществами, обладающими иммуностимулирующей активностью, являются полисахариды эхинацеи.

Препараты эхинацеи оказывают лечебное действие при различных патологических состояниях за счет повышения естественных защитных сил организма. В результате фармакологических исследований показано стимулирующее действие эхинацеи на клеточный и гуморальный иммунитет. Это действие проявляется не только у взрослых, но и у детей с неустановившейся иммунной системой, а также у лиц преклонного возраста, у которых функции этой системы в связи с общим старением организма снижены.

Препараты эхинацеи используются при заболеваниях, связанных с ослаблением функционального состояния иммунной системы, вызванным



хроническими воспалительными заболеваниями, воздействием ионизирующей радиации, ультрафиолетовых лучей, химиотерапевтических препаратов, длительной терапии антибиотиками. При приеме препаратов эхинацеи, связанном с нарушением обмена веществ (сахарный диабет, заболевания печени), воздействием различных химических соединений токсической природы, содержащихся в воздухе и продуктах питания (тяжелые металлы, пестициды, инсектициды, фунгициды), наблюдается стимуляция иммунной системы.

Препаратам эхинацеи присущи также антибактериальные, противовирусные и противомикотические свойства. Экстракты эхинацеи угнетают рост и размножение стрептококка, стафилококка, кишечной палочки, вирусов гриппа, герпеса, стоматитов.

В настоящее время в ряде стран выпускают настойки эхинацеи пурпурной. Рекомендуемая доза: 10—30 капель утром и днем в течение 3—8 нед. Существуют также таблетированные препараты из эхинацеи.

Препараты эхинацеи нетоксичны, в больших дозах иногда повышается слюноотделение. Сок из свежих соцветий ускоряет свертываемость крови.

**Гидробионты.** В океанах, морях, реках и озерах сконцентрированы огромные запасы лекарственного сырья в виде водорослей, моллюсков, рыб, млекопитающих и других животных, которые содержат весьма активные биологические вещества, влияющие на физическую и сексуальную активность человека. Они богаты витаминами, микроэлементами, металлами, белками, углеводами, нуклеиновыми кислотами и другими компонентами, которые активно воздействуют на обмен веществ, особенно при патологических состояниях. Во всех странах эти продукты (крабы, раки, лобстеры, лангусты, кальмары, осьминоги, икра морских ежей, мясо и икра осетровых и лососевых, а также других пород рыб, мясо моллюсков, тюленей, моржей и других млекопитающих, морские водоросли и многие другие) считаются деликатесами и рекомендуются для повышения работоспособности спортсменов. Далее приведена характеристика некоторых из них.

**Концентрат ламинарии** (паста промытой водоросли ламинарии) содержит оптимальные концентрации микроэлементов, полисахаридов, жирных кислот, витаминов, хлорофилла, нуклеиновых кислот и др. Этот препарат обладает выраженным активирующим действием на метаболические процессы, кроветворение, синтез ДНК, РНК. В целях неспецифической активации при-

меняют по 15—30 капель от 3 до 6 нед. Отличается свойством иммунокоррекции при первичных или вторичных иммунодефицитных состояниях, повышает потенцию.

**Ламинал** (ламинария с порошком чеснока) является активным комплексом витаминов, макро- и микроэлементов, аминокислот и полисахаридов. Рекомендуется для профилактики заболеваний, повышения тонуса организма.

Экстракт ламинарии используется для ванн, компрессов, массажа. Он является общеукрепляющим средством, улучшает кровообращение в половом члене, стимулирует обмен веществ через кожу, тонизирует ЦНС, придает бодрость, повышает физическую работоспособность.

**Морская соль "Тонус"** — натуральный продукт из водорослей — обладает общим тонизирующим действием, предотвращает стрессы, стимулирует вегетативную нервную систему, обмен веществ, смягчает кожу и придает ей эластичность.

Другие ДД-гидробионты — *суполан, дополан, ламисептон, альгинат, альгинор, альгимаф, альганат калия, магния, натрия и кальция, канальгат, маринил, маринил-спорт*.

**Продукты пчеловодства** используются для профилактики перенапряжений при тренировках и повышения спортивной работоспособности спортсменов высокой квалификации без применения допингов. Они хорошо комбинируются с витаминами, микроэлементами, адаптогенами и другими недопинговыми биологически активными веществами.

**Мед** является углеводным продуктом питания пчел в неблагоприятный период (осенью, зимой). Образуется он посредством очистки нектара цветов от излишней пыльцы, воды, инверсии сахарозы. За счет кислой реакции и запечатывания в ячейки сот мед может храниться долгое время. Усваивается этот уникальный природный продукт очень легко: клетки организма практически не нуждаются в затратах энергии на его переваривание. Цветочный мед содержит около 40 углеводов (в основном фруктозу и глюкозу), около 20 аминокислот, витамины В<sub>2</sub>, РР, С, В<sub>6</sub>, К, Е и С, органические кислоты, минеральные вещества. Главная особенность меда — его большая энергетическая емкость, так как он является углеводным продуктом (в 100 г содержится 315—335 ккал). Углеводы меда представлены простыми моносахаридами (фруктозой и глюкозой), которые без предварительных стадий переработки поступают в кровь, пополняя энергетические запасы спортсмена, поэтому мед быстро утоляет



голод и восстанавливает физические силы. Особенно полезен мед спортсменам, тренирующимся на развитие выносливости, альпинистам, а также военнослужащим спецподразделений. Достаточно принять 20—25 г меда в стакане воды, как умственная и физическая усталость проходят.

Оптимальная доза меда — 100 (до 200) г в сутки (1,5 г на 1 кг массы тела). Увеличение дозы ведет к перенасыщению организма углеводами. Следует помнить, что у некоторых лиц мед может вызывать аллергию.

Считают, что прием меда по 1,0 г на 1 кг массы тела спортсмена повышает общую спортивную работоспособность на 16,3 %, показатель кистевой динамометрии — на 14 %, а становой — на 7,8 % (при этом фальсифицированный мед на спортивную работоспособность не влияет!).

Более выраженный эффект влияния меда на физическую работоспособность и ее восстановление отмечается при комбинированном применении его с пыльцой-обножкой ( $0,1 \text{ г} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), маточным молочком (100—150 мг в день), прополисом или пергой.

Так, известен результат удачного сверхмарафонского заплыва по Дунаю на 2457 км 32-летнего пловца В. Стоянова в 1984 г. В свой рацион он включал мед с пыльцой. Время заплыва составляло 15 сут, а температура воды снижалась до  $+5^\circ\text{C}$ . И это далеко не единственный известный случай подобного рода. Мед с цветочной пыльцой применяли многие чемпионы мира и Олимпийских игр. Например, в практике подготовки спортсменов российской сборной использовали мед с пыльцой у спортсменов во время забега в суточном марафоне.

Особую ценность представляет сотовый мед, так как он содержит множество полезных биологически активных веществ. Сотовый воск адсорбирует токсичные продукты и выводит из организма.

Мед пополняет углеводные депо в организме человека в виде гликогена, который обеспечивает сократительную способность мышц и движение здорового человека.

Для восстановления сниженной физической работоспособности спортсменов мед можно применять сам по себе, а можно комбинировать с адаптогенами, витаминами (особенно с Е, С и А), а также с другими лекарственными препаратами. В этом случае мед приносит двойную пользу: помимо того, что он доставляет в организм находящиеся в нем самые полезные вещества, он за счет своего свойства повышает проницаемость гистогематических барьеров и клеточных мембран по-

могает усвоению принятых одновременно с ним лекарственных средств.

Схемы применения меда наружно и внутрь носят индивидуальный характер и могут варьировать в широких пределах, так как его токсические дозы неизвестны.

Некоторые спортивные врачи изготавливают на основе меда различные продукты повышенной биологической ценности:

- мед + грецкие орехи + курага + лимонный сок;
- мед + грецкие орехи + фейхоа + лимонный сок;
- мед + цветочная пыльца + маточное молочко + чернослив + лимонный сок;
- сотовый мед + грецкие или земляные орехи + сок грейпфрута.

Соотношение ингредиентов выбирается врачом в зависимости от вида нагрузки, ее длительности, массы спортсмена, периода подготовки в годичном цикле, других обстоятельств.

Все это пропускается через мясорубку и принимается по 1 ст. ложке перед едой. Эта процедура может рассматриваться как эквивалент углеводного насыщения — для создания гликогенового депо в мышцах и печени.

Следует опасаться аллергических реакций, которые могут появляться от употребления меда: во-первых, качественного, но в слишком больших дозах, а во-вторых — токсического (с таких нектароносов, как акация, аконит, багульник, рододендрон, бирючина, андромеда). При употреблении ядовитого меда появляются головокружение, тошнота, рвота, судороги. Необходимо промывание желудка и применение противосудорожных и седативных средств.

Мед назначают не только для повышения уровня работоспособности спортсмена, но и в случаях заболеваний, например, сердечно-сосудистой системы. Далее приводим рекомендации по употреблению меда при конкретных заболеваниях.

При перенапряжении сердца следует употреблять мед небольшими порциями: по чайной или столовой ложке 2—3 раза в день с молочными продуктами, фруктами и другой пищей, богатой витаминами. При стенокардии хорошо принимать смесь из 100 г алоэ, 333 г меда, 500 г молотого грецкого ореха и 1—2 лимонов по 1 ст. ложке за полчаса до еды.

Другой рецепт: 50 г пыльцы и 80 г меда тщательно размешать, переложить в стеклянную банку и хранить в холодильнике. Смесь принимать по 1 ст. ложке 3 раза в день за 1—2 ч до еды, предварительно растворив в стакане теплой воды.



При ишемической коронаропатии и стенокардии хорошо помогает смесь из натертого на терке хрена с ложкой жидкого меда. Ее готовят непосредственно перед употреблением и принимают перед завтраком. Курс лечения — 30 дней. При появлении неприятных ощущений в желудке доза может быть уменьшена.

Наиболее эффективен прием смеси маточного молочка (2 %) с медом по 1 ч. ложке 2 раза в день (держат под языком до полного рассасывания), который позволит через 10—15 дней обходиться без нитроглицерина.

При ослабленной сердечной мышце рекомендуется употреблять настой плодов шиповника с медом: сушеный шиповник заливают водой (на 1 ст. ложку плодов — 2 стакана кипятка) и оставляют в термосе на 5—6 ч, процеживают и добавляют 1 ст. ложку меда. Принимают по полстакана 2—3 раза в день.

При стенокардии, после инфаркта помогают пчелоужаления между лопаток, в локтевом суставе и в поясничную область.

Ветеранам спорта при артериальной гипертонии рекомендуется употреблять мед в чистом виде по полстакана в день. Курс лечения — 1—2 мес. Снижает давление и сок красной свеклы, смешанный с медом в соотношении 1:1, или смесь меда с перемолотой клюквой. Принимают такие смеси по 1 ст. ложке 3 раза в сутки перед едой.

Еще один рецепт: стакан морковного сока, стакан сока хрена (натертый хрен предварительно настаивают на воде в течение полутора суток) и сок одного лимона смешать со стаканом меда и употреблять по 1 ст. ложке 3 раза в сутки за час до еды или через 2—3 ч после еды. К этой смеси можно добавить стакан сока столовой свеклы. Курс лечения — 2 мес. Смесь хранить плотно закрытой и в прохладном месте.

Помогают также пчелоужаления конечностей — не более четырех за процедуру 2 раза в неделю (ежедневные процедуры не рекомендуются).

При тромбофлебитах проводят пчелоужаления над тромбированными венами, число их не должно превышать 8—12 за процедуру.

При варикозном расширении вен на холст или сложенную в несколько слоев марлю наносят тонкий слой меда, накладывают на пораженные вены, закрывают полиэтиленовой пленкой и забинтовывают. Курс лечения — 45—50 процедур. Первые четыре процедуры повязку держат от 2 до 4 ч, при последующих — оставляют на ночь.

При нервной усталости рекомендуется массаж с медом: втирают 140 г меда во все части тела за

час до посещения парной или ванной. Процедуру проводят один раз в два месяца.

При бессоннице рекомендуется выпить стакан теплого, почти горячего молока со столовой ложкой меда или отвар тыквы с медом.

При хронической усталости хорошо употреблять смесь меда с яблочным уксусом: смешивают 3 ч. ложки уксуса с чайной чашкой меда, принимают по 2 ч. ложки смеси перед сном.

Широко используются продукты пчеловодства и при лечении насморка:

- 20 г измельченного прополиса смешать с 40 г сливочного масла и добавить 40 г подсолнечного масла, перемешать. Применять смесь с помощью тампона, закладывая его в нос по 2 раза в сутки (утром и вечером) на 10—15 мин;

- 30 г измельченного прополиса настоять в течение 1,5—2 нед в 100 г спирта-ректификата, периодически встряхивая смесь, отфильтровать и смешать с 2 частями персикового масла. Смазывать носоглотку 1 раз в сутки в течение 10—15 дней; 10—20 %-ю жидкую масляную взвесь прополиса по 3—4 капли закапывать в нос 2 раза в сутки;

- 1 ст. ложку травы зверобоя залить стаканом кипятка, настоять 15—20 мин и процедить, затем на полстакана настоя добавить 20 капель 20 %-й настойки прополиса и полоскать горло 2—3 раза в сутки.

Хорошо также каждый час на протяжении 4—6 ч жевать сотовый мед или 1 ст. ложку забруса по 15 мин, затем разжеванную массу выплюнуть. При остром воспалении слизистой носоглотки и пазух носа достаточно одного описанного курса лечения за полдня или за целый день.

При насморке, гайморите можно 1—2 раза в сутки в каждую ноздрю вводить кусочек засахарившегося меда размером с горошину. Для уменьшения раздражающего действия меда закапывают анестезин или другие лекарства. Следует лежать на спине, пока мед стекает по слизистой оболочке носа в гортань, где и всасывается.

Применяют также паровые ингаляции перед сном в течение 15—20 мин: вдыхают пары 20 %-го раствора меда (например, из носика кипящего на медленном огне чайника). Для аэрозольных ингаляций берут 50 %-й раствор меда на дистиллированной воде комнатной температуры, который готовят в темной стеклянной посуде и хранят в прохладном месте. Аэрозоль вдыхают (с помощью ингалятора Махольда) через рот или через нос в течение 20 мин 2 раза в сутки.



Хорошо прогреть гайморовы пазухи сваренными вкрутую куриными яйцами, прикладывая их к носу с обеих сторон до полного остывания. Затем в каждую ноздрю 4—5 раз в сутки закапывать по 5—6 капель смеси 1 ч. ложки меда с 2,5 ч. ложки свекольного сока.

В качестве потогонного (для снижения массы тела) принимают мед на ночь, после чего ложатся в постель и хорошо укутываются. Наиболее эффективен прием меда (лучше из цветков липы, с малиной или лекарственными травами) в смеси с горячим молоком или чаем в пропорции 1 ст. ложка меда на стакан жидкости. При заболеваниях дыхательных путей и легких лучше принимать липовый мед, имеющий более выраженный потогонный эффект. С той же целью используют и другие рецепты:

- чай из 2 частей листьев мать-и-мачехи, 2 частей ягод малины и 1 части травы душицы. Все заварить, добавить 1 ст. ложку меда и выпить;

- одна столовая ложка липового или донникового меда на стакан чая или горячего молока; пить на ночь;

- сок одного лимона на 100 г меда, принимать перед сном по 1 ст. ложке с горячим чаем или молоком;

- сок редьки и мед смешать в равных количествах и принимать по 1 ст. ложке 2—3 раза в сутки;

- сок хрена смешать с медом в равных пропорциях и пить по 1 ст. ложке 2 раза в сутки;

- 100 г свежих ягод малины или 2 ст. ложки сухих ягод заварить в стакане воды, через 10—15 мин добавить 1 ст. ложку меда, пить в теплом виде перед сном;

- одну столовую ложку сухих ягод бузины черной заварить в стакане кипятка, настоять 20 мин, процедить и добавить 1 ст. ложку меда; принимать по 1 ст. ложке 4 раза в сутки;

- 1 ст. ложку цветков липы заварить в стакане воды, настоять 20 мин, процедить, добавить 1 ст. ложку меда и принимать перед сном;

- приготовить отвар из меда и липовых цветков — кипящей водой залить липовые цветки и через полчаса, когда у отвара будет золотистый цвет, процедить, добавить 80 г меда и лимонную кислоту по вкусу.

При заболеваниях суставов у спортсменов приставляют пчел в область пораженных суставов и по линии позвоночника. В первые процедуры сажают от 2 до 5 пчел, затем (при отсутствии противопоказаний) — от 10 до 20 за процедуру.

Еще один рецепт: тщательно размешивают по 1 ст. ложке меда, подсолнечного масла и 30 %-го спиртового раствора прополиса. Полученную массу наносят на горчичники и прикладывают к больному месту, слегка прикрывая бинтом или лейкопластырем.

*Маточное молочко* (Royal jelly) представляет собой пастообразное вещество кремово-белого цвета, которым пчелы выкармливают пчелиную матку. Оно является мощным адаптогеном, вызывает прилив энергии, устраняет недомогания, нормализует обмен веществ, стимулирует кроветворение, защищает организм от инфекций, лечит атеросклероз и коронарную недостаточность, а также повышает умственную и физическую работоспособность, особенно в смеси с медом (1:100).

Применяется маточное молочко подъязычно (кладут стеклянной лопаточкой) либо капается в виде раствора на язык. Дозировка индивидуальна, в зависимости от применяемой лекарственной формы. Часто предлагаемая дозировка: принимать по 1 ч. ложке за час до еды 2 раза в сутки (держат во рту до полного рассасывания), курсами по 2 нед. В течение года можно провести 3—4 курса.

*Противопоказания:* болезнь Аддисона, аллергическая реакция на продукты пчеловодства.

При радикулите помогают пчелоужаления по линии поражения нервов. Количество пчел не должно превышать 8—12 за процедуру. Рекомендуется наряду с пчелоужалением принимать маточное молочко. Дозировка — 20—30 мг маточного молочка под язык до полного рассасывания 3 раза в сутки. Курс лечения 2—3 нед.

Полезна также смесь (1:20) маточного молочка и 45 %-го винного спирта. Дозировка — 5—10 капель 4 раза в сутки за час до еды.

*Пчелиный яд.* Попав в организм, он мобилизует защитные свойства, поэтому в принципе может использоваться как адаптоген. Пчелиный яд эффективен при заболеваниях суставов, воспалениях нервов и гипертонии I—II степени, как составная часть входит в состав ряда мазей.

*Пыльца и перга.* Цветочная пыльца, собранная пчелами, и перга обладают тонизирующим, стимулирующим и лечебным эффектом при многих заболеваниях, содержат большое количество микроэлементов, витаминов группы В, каротиноидов и других веществ. Перга содержит также до 34 % сахаров.

Удовлетворительная доза перги (каждый день и всю жизнь) ~ 10 г в сутки, а оптимум — 30 г, такая дозировка рекомендуется и при туберкулезе, острой форме вирусных заболеваний (грипп,



вирусный гепатит, СПИД). На весь период обострения болезни прием перги следует увеличить вдвое. Длительная передозировка ведет к гипervитаминозу, вредит печени, почкам, селезенке.

При применении пыльцы следует помнить, что ее собирают с разных растений и она может вызывать аллергию.

**Мумие** — древний “чудотворный бальзам”, это сок скал или, как его называют в народе, “кровь горы”. Это вещество с незапамятных времен применяется для лечения различных недугов. Его находят в скалах, пещерах, в виде натеков, скопленный сосулек, чаще всего оно вытекает из трещин на потолке пещер. Очищенное мумие — темно-коричневая вязкая клейкая масса, размягчаемая теплотой рук, имеющая специфический запах и горький вкус, растворяющаяся в воде с небольшим осадком. Мумие содержит около 28 химических элементов, 30 макро- и микроэлементов, 10 оксидов металлов, 6 аминокислот, ряд витаминов, эфирные масла, пчелиный яд, смолоподобные вещества. Вопрос о происхождении мумие до сих пор окончательно не выяснен. Существуют гипотезы о его происхождении из природных битумов, выделений животных, продуктов выделения диких пчел, лишайников и грибов, сока арчи и тутовника.

Благодаря сложному составу, наличию большого количества химических соединений, удачно биологически сочетающихся в одном веществе, мумие лечебно действует при множестве заболеваний. Каждый из компонентов мумие способен влиять на соответствующие обменные процессы организма, усиливать регенерационные процессы в тканях, может оказывать противовоспалительное, антитоксическое, общеукрепляющее действие. Отмечается, что мумие способствует восстановлению пониженной функции периферических нервных стволов и анализаторных центров головного мозга, участвует в биосинтезе ДНК. Механизм действия мумие на организм представляется весьма сложным, это вещество многосторонне влияет на всю жизнедеятельность организма, характеризуется некоторым симпатомитическим действием, в то же время не обладая холиномиметическим и серотониноподобным действием. Выявлены адренопозитивные и антисеротониновые свойства мумие.

Установлено, что мумие обладает значительными защитно-адаптогенными свойствами. Его действие на сердечно-сосудистую систему имеет типичный для адаптогенов характер — в малых дозах оно вызывает умеренное усиление сердеч-

ной деятельности и сужение сосудов, с увеличением дозы наблюдается обратный эффект. Мумие существенно повышает устойчивость к гипоксии, облучению, гипертензии, снимает чувство усталости, действует на организм общеукрепляюще, способствует прибавлению и восстановлению утраченной силы, энергии.

В народе мумие дозируют размером пшеничного зерна (0,15—0,2 г) и назначают 1—2 раза в сутки, чаще перед сном. Курс приема мумие внутрь составляет 25—28 (30) дней и обычно повторяется через 10 дней. Мумие малотоксично, токсичными являются дозы 2000—3000 мг·кг<sup>-1</sup>. Выявлено, что наибольшее стимулирующее действие на кроветворение оно оказывает при концентрации в крови 500 мл·л<sup>-1</sup> (при внутривенных инъекциях). В дозе 5 мг·кг<sup>-1</sup> мумие вызывает некоторое кратковременное повышение АД (на 3—5 %), а дозы 25—1000 мг·кг<sup>-1</sup> — кратковременное его снижение (увеличивающееся с повышением дозы). При дозах 25—1000 мг·кг<sup>-1</sup> мумие вызывает увеличение частоты сердечных сокращений, в то время как при больших дозах сердечный ритм урежается.

**Противопоказаний** по применению мумие в умеренных дозах не имеет.

**Панты** — растущие (неокостеневшие) рога пантовых оленей (марала, изюбря, пятнистого оленя), снятые на определенной стадии их роста и развития. Состав пантов до сих пор детально не исследован. В медицине стран Восточной Азии панты используются как в чистом виде, так и в составе других лечебных средств при анемии, истощении, общем ослаблении организма после инфекционных заболеваний, недостаточности сердечно-сосудистой системы, медленном заживлении ран и др. Препараты из пантов — адаптогены широкого спектра действия.

В современной медицине обычно используется пантокрин — 10 %-й экстракт в 50 %-м спирте. Этот препарат способствует улучшению функциональных способностей периферической нервной мышечной системы, улучшает обмен веществ в мышцах, восстанавливает работоспособность скелетной мускулатуры и миокарда. Малые дозы пантокрин не влияют на АД, а большие угнетают деятельность сердца, расширяют сосуды и тем самым снижают АД. Пантокрин в первую очередь действует на вегетативную нервную систему, через которую распространяет свое влияние на различные функциональные системы и органы, оказывая тонизирующее влияние на весь организм. Экстракт из пантов поднимает тонус и усиливает моторику желудка и кишечника, стимулирует об-



мен аминокислот, увеличивает количество азота, мочевины и сахара в крови, влияет на водный обмен. Пантокрин стимулирует деятельность половых желез, значительно ускоряет заживление ран, термических и химических ожогов.

Основные свойства пантокрина:

- тонизирующее действие;
- стимуляция половой функции;
- ускорение заживления ткани.

Тонизирующее действие пантокрина используется в самых различных случаях: при лечении неврозов, для нормализации сна, улучшения общего самочувствия, повышения работоспособности, нормализации функции сердечно-сосудистой системы (при гипотонии АД растет, при климактерических неврозах снижается), при лечении язвенной болезни и т. п.

Пантокрин принимают по 30 капель 2—3 раза в день, а также в виде подкожных инъекций по 1 мл 1 раз в день.

**Противопоказания** к применению пантокрина: выраженный атеросклероз, органические заболевания сердца, стенокардия, повышенная свертываемость крови, диарея, тяжелые формы нефрита.

**Рога сайги** издавна находят применение в медицине стран Восточной Азии. Биологической активностью обладают чехлы рогов, центральная часть рога не содержит биологически активных веществ, хотя и применяется в восточной медицине. Известно, что препараты из них являются адаптогенами.

В современной медицине используют жидкий экстракт (1:1) из чехлов рогов сайги на 50 %-м спирту. Отмечается, что в умеренных дозах (оптимальная доза —  $0,075 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) он вызывает повышение работоспособности. Большие дозы препарата отрицательно действуют на организм (угнетение безусловных рефлексов, снижение температуры тела и др.).

**Рога северного оленя.** Среди препаратов, полученных из рогов северного оленя, достаточно на сегодня изучен рантарин (жидкий экстракт 1:1 из пантов, полученный путем реперколяции на 40 %-м этиловом спирте), который широко используется в клинике как адаптоген широкого профиля. Одна таблетка содержит извлечение из 0,5 г пантов.

Комбинированные препараты адаптогенов представляют собой бальзамы, элексиры, капли. Препараты используют с профилактической и лечебной целью, бальзамы добавляют также в кофе.

### Комбинированные препараты

**Бальзам "Грааль"** содержит биологически активные вещества листьев алоэ, ежевики, грецкого ореха, винограда, хурмы, рододендрона, цветков лимона, маслины душистой, плодов фейхоа, корня элеутерококка, родиолы розовой, женьшеня, чая зеленого, коры дуба, пантов оленя, мумие, цветочную пыльцу, мед пчелиный, прополис, лимонную кислоту, красное вино, яблочный сок, спирт этиловый.

Фармакологический спектр — адаптогенное, антистрессовое, радиопротекторное, антитоксическое, противовоспалительное, слабое анальгезирующее, антисептическое, ангиопротекторное действие.

**Бальзам "Мономах"** включает сок рябины обыкновенной, черноплодной, сок яблочный, вытяжки из корней и корневищ солодки, корневищ аира, травы зверобоя, травы душицы, листьев мяты перечной, травы тысячелистника, почек сосновых.

**Бальзам "Вигор"** — водно-спиртовой экстракт аира, липы, левзеи, тысячелистника, мяты, укропа, полыни, дуба, вахты, апельсина.

**Сложная настойка "Витастил"** включает извлечение травы тысячелистника, листьев крапивы, мяты, корня цикория, корневищ с корнями эхинацеи, элеутерококка, плодов шиповника.

**Элексир "Святогор"** содержит жидкий экстракт корневищ аира, лапчатки, корневищ с корнями элеутерококка, эхинацеи, девясила, корней солодки, травы мяты перечной, полыни, донника, плодов боярышника, шиповника, укропа пахучего.

**"Антистресс леди's формула"** и **"Антистресс мен's формула"** — это комплекс витаминов группы В, микро-, макроэлементы. В "Антистресс мен's формуле" содержится спиртовая вытяжка из женьшеня, зверобоя, валерианы, пажитника, хмеля. В "Антистресс леди's формуле" — вытяжки частей таких растений: женьшеня, хмеля, крапивы, шлемника, валерианы, страстоцвета, ромашки, клопогона, красного стручкового перца.

**Энерготоник** выпускают в капсулах, содержащих хрома пиколинат, орех колы, экстракт листьев овса, ягоды лимонника, экстракт корней имбиря, корень женьшеня, зеленый чай.

**"Яньшен Хубао"** — комбинированный препарат производства Фармацевтической компании "Фей Лун" (КНР) — представляет собой спиртовой экстракт из смеси измельченного растительного и животного сырья, всего содержит 14 компонентов. Фармакологическая активность препарата обусловлена наличием в его составе тритерпеновых



гликозидов (А—G), сапониновых гликозидов — гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов, провитаминов группы В и минеральных веществ. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС, проявляет тонизирующий, адаптогенный эффект. Усиливает процессы возбуждения в нейронах коры и в стволовых отделах головного мозга, активизирует обмен веществ, рефлекторную деятельность, улучшает работоспособность, регулирует работу желез внутренней секреции, активизирует деятельность надпочечников.

**Показания к применению:** простатит, гипертрофия простаты, уродения, нарушения мочеиспускания; нефрит, почечная недостаточность; нарушения половой функции; скудные менструации; остеохондроз; ревматизм.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, беременность, лактация, детский возраст (до 12 лет).

Следует помнить, что "Яньшен Хубао" усиливает действие психомоторных стимуляторов и аналептиков (в том числе кофеина, камфоры, фенамина); проявляет антагонизм при взаимодействии с препаратами, угнетающими ЦНС (барбитураты, транквилизаторы, противосудорожные препараты); усиливает действие варфарина; повышает риск развития толерантности к петлевым диуретикам.

"Женьшень королевское желе" — также комбинированный препарат (производитель "Фон Фон" ЛТД, КНР), в состав которого входят корень женьшеня, маточное молочко пчел, лимонник китайский. Это один из самых популярных тонизирующих, общеукрепляющих и иммуностимулирующих препаратов в традиционной китайской медицине. Используется главным образом как профилактическое средство, но в то же время обладает выраженным лечебным действием.

Препарат повышает работоспособность, снимает утомление, усиливает половую функцию, гармонизирует деятельность нервной системы, положительно влияет на работу головного мозга, усиливает процессы возбуждения и торможения коры головного мозга, способствует улучшению памяти и концентрации внимания, обладает выраженным адаптогенным действием (усиливает иммунитет и сопротивляемость организма, повышает устойчивость к стрессам, холоду и т. п.), оказывает мягкое десенсибилизирующее действие, улучшает обмен веществ, обладает химио- и радиопротекторным действием, усиливает

сердечную деятельность, оказывает профилактическое и лечебное воздействие при лучевой болезни, препятствует развитию онкологических заболеваний.

Препарат применяется при истощении организма после различных заболеваний, травм, оперативных вмешательств и родов, физическом и нервно-психическом переутомлении. С успехом используется при бессоннице, неврастении, анемии на фоне общего переутомления. Эффективен при лечении хронического гастрита с пониженной секрецией, язвенной болезни желудка, коронарного атеросклероза. Применяется для профилактики развития лейкопении при химиолучевой терапии, в комплексном лечении эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета (оптимизирует работу гипофиза), а также для лечения многих заболеваний, связанных с функциональной слабостью различных органов и систем.

Все комбинированные препараты значительно восстанавливают работоспособность при астеническом синдроме, повышенных нагрузках, после перенесенных заболеваний.

**Показания к применению:** общая слабость, повышенная утомляемость, сонливость, необходимость работы и жизни в напряженных условиях при иммунодепрессивных состояниях, гипотензии, половом бессилии.

**Побочные эффекты:** редко наблюдаются раздражительность, повышенная возбудимость, бессонница, головная боль, аритмия и гипертензия. При приеме во время менструаций могут вызвать усиление кровотечений, а при беременности — аборт, преждевременные роды.

Препараты могут ухудшить течение лихорадочных состояний. Некоторые бальзамы при приеме со средствами, не совместимыми с этанолом, также могут вызвать тошноту, рвоту, выраженную гиперемию кожи.

Спиртосодержащие бальзамы могут ухудшить внимание.

Суммируя данные об адаптогенах, можно считать, что они действуют в организме следующим образом:

1. Тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, улучшают синаптическую передачу в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы.

2. Нормализуют функцию эндокринной системы организма (анаболические и катаболические процессы).



3. Контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органов).

4. Влияют на гуморальный и клеточный иммунитет в тренировочном и соревновательном процессах по схеме: тренировка ► иммуносупрессия ► адаптогены ► иммуномодуляция ► восстановление иммунологической реактивности.

5. Способствуют антиоксидантному действию в организме, предотвращая токсические эффекты свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот, которое активизируется при истощающей физической нагрузке.

6. Предотвращают гипоксию, которая почти всегда сопутствует интенсивной физической работе.

7. Обладают анаболизирующими эффектами, которые необходимо поддержать при интенсивной физической работе (тренировке) во избежание падения массы тела и деструкции белков при превалировании катаболических процессов.

8. Улучшают микроциркуляцию сосудов головного мозга и работающих мышц за счет улучшения реологических свойств крови (наличие в структуре витаминов Е и С, кумариновых производных, экдистена и других ингредиентов).

Препараты адаптогенов применяют в спортивной медицине перед подготовкой к соревнованиям.

Следует учесть, что ощутимый эффект препаратов (повышение работоспособности и адаптации) проявляется в результате длительного и регулярного (4-недельного) приема препаратов. Монопрепараты адаптогенов не следует принимать при сочетании симптомов слабости, повышенной утомляемости с выраженной эмоциональной лабильностью, раздражительностью, нарушением сна. В подобных ситуациях показаны комплексные препараты (бальзамы, эликсиры, сложные и спиртовые настойки), содержащие наряду с адаптогенными растениями препараты седативного действия. Следует учесть, что наибольший эффект адаптогены проявляют в осенне-зимнее время.

В спортивной медицине их также применяют в восстановительный период.

Взаимозаменяемость. В основном в практике спорта в восстановительный период препараты адаптогенов взаимозаменяемы. При подготовке следует применять препараты с более выраженными общетонизирующими эффектами женьшеня, родиолы, лимонника, эхинацеи.

Как уже было упомянуто, при явлениях повышенной возбудимости спортсменов следует подбирать препараты с седативными компонентами.

Обладая сочетанным анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим и антистрессовым действием, адаптогены являются одной из групп препаратов, которые увеличивают скорость восстановления после истощающих физических нагрузок и приспособливают организм к постоянно возрастающей нагрузке. Восстановление зависит от дозы препарата, цикла тренировочного или соревновательного процесса.

Таким образом, адаптогены — это перспективный класс биологически активных препаратов, которые не являются токсическими соединениями. Адаптогены растительного и животного происхождения повышают адаптацию человека к умственной и физической нагрузке, что выражается в оптимизации его восстановления и работоспособности.

Наряду с адаптогенами на различных этапах спортивной деятельности по показанию целесообразно использовать лекарственные растения успокаивающего (седативного) действия, тем более, что эти же препараты обычно оказывают укрепляющее действие на сердечно-сосудистую систему. Далее приводится описание наиболее распространенных из них.

**Боярышник обыкновенный** (*Crataegus oxyacantha* L.). Цветки и плоды боярышника обыкновенного (и других видов боярышника) издавна используются как успокаивающее и сердечное средство. Их состав относительно мало изучен. В плодах содержатся органические кислоты, гиперозид (гиперин), сорбид, дубильные вещества, холин, жирные кислоты. Цветы содержат органические кислоты, гиперозид, холин, ацетилхолин, дубильные вещества.

Применяется боярышник при нервных потрясениях, начальной стадии гипертонии, сердечной недостаточности, бессоннице. Настойка плодов и цветов оказывает воздействие на ЦНС, тонизирующе действует на сердечную мышцу, устраняет аритмию.

Из плодов и цветов боярышника готовят чай (1 ст. ложку настаивают в термосе в течение 10—15 мин), порцию которого необходимо выпить за день. Настойка готовится из 4—5 ст. ложек цветов или плодов, сначала настаивающихся на 200 г воды 2—3 дня, а затем, после добавления 200 г водки, еще 2 нед. Настойка принимается по 30—40 капель (по 1 ч. ложке) 2—3 раза в день.

Никаких противопоказаний или побочных эффектов не наблюдается даже при очень длительном применении боярышника. Не выявлено также неблагоприятных взаимодействий с любыми лекарствами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистой системы.



**Валериана лекарственная** (*Valeriana officinalis* L.S.I.) издавна известна как успокаивающее и сердечное средство. В корневище и корнях этого растения содержатся эфирное масло (основное лечебное вещество), валерин, хатинин, дубильные вещества, сахара, органические кислоты, малоисследованный гликозид — валерид. Применяется валериана при бессоннице, нервном возбуждении, спазмах коронарных сосудов, тахикардии и т. п.

Из валерианы готовят водные и спиртовые (иногда эфирные) настойки, она входит в состав успокоительных и сердечных травяных сборов и чаев. Валериановые капли можно приготовить, настаивая 10—15 дней 1 часть сухих корней на 20 частях водки (сырых — на 5 частях). Так же можно приготовить и водный настой (для предотвращения брожения необходимо серебрение). Чай готовится из 1 ч. ложки сухих корней на 1 стакан воды (кипятить 10 мин). Необходимо выпить его за день.

У некоторых больных гипертонической болезнью валериана дает противоположный — возбуждающий эффект, приводит к нарушению сна и тяжелым сновидениям. Препараты валерианы повышают свертываемость крови, что может отрицательно сказаться на некоторых категориях больных, особенно пожилого возраста. Злоупотреблять валерианой не следует, так как использование ее в течение продолжительного времени может вызвать нарушение функций желудочно-кишечного тракта, угнетенное состояние, сонливость, которые быстро прекращаются при отмене препарата.

**Мелисса лекарственная** (*Melissa officinalis* L.). В качестве успокаивающего и сердечного средства используют листья и побеги мелиссы, они содержат эфирные масла (до 20 %), витамин С, дубильные вещества, органические кислоты.

Применяется мелисса при сердечных болезнях, как противосудорожное и успокаивающее средство, снимает сердечные боли, снижает АД.

Из нее готовят чай — на 1 стакан воды — 1 ст. ложка мелиссы (кипятить 1 мин и отстаивать 10—15 мин). Мелисса также входит в состав ароматических ванн для улучшения обмена веществ.

**Противопоказания** — индивидуальная непереносимость.

Стимуляторы нервной деятельности представляют собой группу фармакологических средств, повышающих возбудимость и восстанавливающих функции ЦНС, находящейся в состоянии угнетения, улучшающих умственную и физическую

работоспособность, настроение и самочувствие. Это — аналептические средства (аналептики), которые в терапевтических дозах восстанавливают ослабленную функцию жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного), а также работу сердца. Их действие на дыхательный центр проявляется углублением и учащением дыхания. Возбуждение сосудодвигательного центра вызывает сокращение просвета периферических сосудов, сопровождающееся повышением АД. К аналептикам относятся различные фармакологические средства, в основном растительного происхождения, такие как алкалоиды стрихнин, секуренин, эхинопсин, кофеин, лобелин, эфедрин и др. По характеру действия на ЦНС аналептики являются физиологическими антагонистами наркотических средств. К стимуляторам относятся некоторые широкоизвестные растения. Приводим описание наиболее распространенных из них.

**Виноград культурный** (*Vitis viniferae* L.). Используют плоды для еды в свежем виде и для переработки на изюм, виноградный сок, варенье, маринады и разные напитки (алкогольные и безалкогольные). Содержит воду (65—85 %), сахара (10—33 %), органические кислоты (0,5—1,4), белковые (до 0,9), пектиновые (0,3—1,0), минеральные (0,3—0,5) вещества, а также витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, каротин (провитамин А) и др. В кожце имеются дубильные и красящие вещества, а также эфирное масло, в семенах — от 4 до 19 % жиров, 1,8—8 % дубильных веществ. Из отходов винограда получают этиловый спирт, уксус, винную кислоту, винный камень.

В лечебных целях виноград широко используют при пониженном питании, болезнях желудочно-кишечного тракта (функциональные неврозы с повышенной кислотностью, спастические и атонические запоры), нефритах, нарушениях обмена веществ, малокровии и др. Наличие сахара, витаминов и органических кислот в растении обуславливает многогранный фитотерапевтический эффект при различных заболеваниях. Лечение виноградом проводят при заболеваниях сердца, бронхов, почек, печени, подагре, истощении нервной системы, гипертонической болезни; назначают его и как общеукрепляющее средство. При этом важную роль играют соли калия, железа, фосфора и кремневой кислоты.

Виноград рекомендуют есть утром натощак, за 1—2 ч до еды, начиная с малых количеств (200—300 г) и доводя до 2—3 кг в сутки. При лечении им нужно резко ограничивать другие фрукты



и даже овощи, молоко, квас, минеральные воды. Алкогольные напитки должны быть исключены полностью.

Листья винограда стимулируют выведение щавелевой кислоты из организма, поэтому настой из свежих виноградных листьев применяют для профилактики и лечения мочекаменного диатеза. Из виноградных листьев готовят голубцы (долма). Для приготовления этого блюда в зимнее время их консервируют. Настоем из листьев винограда обмывают кожные поражения, полощут рот при ангине, после чего, а также после того, как виноград съеден, рот следует прополаскивать раствором чайной соды для профилактики разрушения кариозных зубов.

Лечение виноградом противопоказано больным, страдающим сахарным диабетом, ожирением, сердечной недостаточностью, сочетающейся с гипертонической болезнью.

**Гранат (*Punica granatum L.*)**. Используются кора (высушенная) стволов, ветвей и корней; листья, плоды. Кора содержит алкалоиды псевдопельтьерин  $C_9H_{15}ON$ , метилпельтьерин  $C_9H_{17}ON$  и изопельтьерин  $C_8H_{15}ON$  — рацемат (пельтьерин). В кожуре плодов обнаружена урсоловая кислота  $C_{30}H_{48}O_3$  (0,6 %), в корке плодов — до 28 % дубильных веществ, в плодах — витамин С, в цветках — красящее вещество пуницин, выделенный в виде хлорида  $C_{27}H_{31}O_{15}Cl$  и гидролизующийся с образованием пелларгонидина и двух молекул глюкозы.

Гранат и его препараты использовали с древнейших времен как лекарственное средство. Ибн Сина во 2-й книге “Канона” дифференцировал показания и эффективность его в зависимости от вкуса препарата — “кислого”, “кисловатого” и “сладкого”:

- “кислый (гранатник), особенно сироп из него, подавляет желтую желчь и препятствует течению излишков во внутренность;
- кисловатый гранат помогает от воспаления желудка, сладкий подходит для желудка вследствие присущего ему легкого вяжущего свойства, а кислый гранат вреден для желудка;
- кислый гранат гонит мочу сильнее, чем сладкий, но и тот и другой мочегонные;
- гранатовые семена с медом (употребляются как) мазь при злокачественных язвах, а черешки граната, в особенности жженные (применяются) от ран”.

Известный ученый Х. Хагер в книге “Руководство к фармацевтической и медико-химической практике” (1882) пишет, что “кора гранатника...

превосходное вяжущее... средство, но глистогонное начало ее еще неизвестно вполне”. Однако спустя 20 лет профессор С.-Петербургской Военно-медицинской академии В. К. Варлих в книге “Русские лекарственные растения” (1912) сообщает о глистогонно действующем веществе под названием “пеллететрин”, которое позже стало называется пельтьерин.

Кора гранатника (корней и ветвей), их отвар и сок плодов имеют ценное лечебное, диетическое и пищевое значение, являются эффективным средством против ленточных глистов. Его применяют также как вяжущее и противовоспалительное средство при поносах, дизентерии, воспалении желудка и кишечника в виде отвара (50 г сырья варят 15 мин в 0,5 л воды), который пьют при наличии плоских червей за 2—3 ч до еды. Сок плодов содержит значительное количество витамина С, поэтому его можно пить в свежем виде без ограничения, из него готовят приправу к пище. По данным С. Я. Соколова, И. П. Замотаева (1984), свежие плоды с кожурой употребляют при кашле, простудных заболеваниях и малярии, а также как вяжущее и общеукрепляющее средство после инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств.

**Дрок красильный (*Genista tinctoria L.*)** Используются наземная часть (трава). Семена дрока содержат алкалоиды (до 0,33 %): цитизин ( $C_{11}H_{14}ON_2$ ), метилцитизин ( $C_{12}H_{16}ON_2$ ), анагирин ( $C_{15}H_{20}ON_2$ ) и сидетеин. В период цветения обнаруживается эфирное масло: в листьях и стеблях — до 0,02 %, в цветках — 0,04 %. Кроме того, в цветках найдены пигменты лютеолин ( $C_{15}H_{10}O_6$ ) и генистеин ( $C_{16}H_{28}N_2$ ).

Настой из дрока стимулирует функцию щитовидной железы, возбуждает дыхание, оказывает выраженное сосудорасширяющее действие. Дрок красильный давно используется в народной медицине. Цветки его применяли при водянке и лишае, корень — при водобоязни, желтухе и малярии. Водный настой или отвар из веток дрока назначают внутрь при водянке сердечного и печеночного происхождения, заболеваниях печени и желчных путей.

Клинические испытания настоя травы дали положительные результаты при лечении болезней щитовидной железы (вялость, затвердение, гипотиреозидизм), т. е. настой оказывал действие, подобное действию тиреоидина, но более продолжительное и без отрицательных побочных явлений. Настой травы дрока проявляет выраженное сосудорасширяющее действие.



В болгарской народной медицине дрок применяется при геморрое. Благоприятные результаты отмечены при наружном применении настоя и отвара из травы дрока красильного при таких кожных заболеваниях, как фурункулез, лишай, золотуха. Так как растение относят к ядовитым, следует пользоваться им с большой осторожностью.

**Способ приготовления и применение.** Чайную ложку высушенной травы дрока красильного заливают водой (2,5 стакана), кипятят и выпаривают до уменьшения первоначального объема жидкости на 1/3, охлаждают и процеживают. Назначают через день по 1—2 ст. ложки несколько раз в день.

**Пихта сибирская (*Abies sibirica* Ledeb).** Используемые органы: хвоя, кора, олиственные побеги дерева ("пихтовая лапка").

Хвоя и молодые ветви содержат от 3 до 3,27 % эфирного масла, главной составной частью которого являются борнилацетат  $C_{12}H_{20}O_2$  (30—60 %); борнеол, камфен (10—20 %),  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинены,  $\alpha$ -фелландрен, сантен, безаболен и др. Борнилацетат и борнеол используются как сырье для синтеза камфоры. Из живицы пихты получают скипидар, абиенол, абиетиновую и необитиновую кислоты. В свежей хвое содержится до 0,32 % аскорбиновой кислоты.

Камфора оказывает общее и местное (раздражающее) действие на организм. При всасывании в кровь она возбуждает ЦНС и стимулирует дыхание и кровообращение. Возбуждающее действие

является следствием раздражающего рефлекторного влияния камфоры на дыхательный и сосудодвигательный центры. Препарат непосредственно воздействует на сердечную мышцу.

Камфору используют при пневмониях, бронхитах, бронхоспазме, а также в целях профилактики пневмоний у длительно болеющих, находящихся на постельном режиме.

**Показаниями для применения** камфоры являются неврастения, невроз и повышенная нервная возбудимость сердца, отравления угарным газом, средствами, угнетающими ЦНС, в частности, наркотическими и снотворными; инфекционные заболевания. Местно камфора используется в виде мазей, втираний при воспалительных процессах, радикулитах, ревматизме и др.

**Противопоказаниями** для назначения камфоры служат судороги и склонность к судорожным состояниям. Камфора применяется в масляных растворах (обычно 10—20 %-й) для подкожного введения и в растертом виде — для приема внутрь при острой и хронической сердечной недостаточности, коллапсе, для возбуждения дыхания и кровообращения. В качестве аналептика в настоящее время назначают производное камфоры — сульфокамфокаин.

В различных случаях по показаниям возможно применение спортсменами фитопрепаратов витаминного, возбуждающего, понижающего АД, регулирующего кровообращение, обмен веществ в организме, сердечного, укрепляющего действия (табл. 2.1).

ТАБЛИЦА 2.1 — Список лекарственных растений, препараты из которых рекомендованы к применению в спорте

Название растения	Действие на организм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Агава (листья)									+
Адонис весенний (травя)				+		+	+	+	
Аир (корень)		+					+		+
Алоэ (свежий сок)							+		
Алтей (корень)									+
Анис (семена, корень)								+	+
Аралия маньчжурская (корень)			+	+			+		
Арника (цветки)		+						+	+
Багульник (листья)									+
Бадьян (корни, семена)								+	
Барбарис (кора, корень)	+								
Барвинок (травя)							+		
Бедренец (корень)		+						+	+
Белена (семена, листья)								+	
Белладонна (травя)							+	+	



Продолжение таблицы 2.1

Название растения	Действие на организм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Береза (листья, почки)	+				+		+		
Боярышник (плоды, цветки)		+	+			+		+	
Брусника (ягоды)	+								
Будра (листья)							+		+
Буквица (трава)									+
Бузина черная (корень, листья, цветки)					+		+		
Валериана (корень)						+		+	
Верблюжья колючка обыкновенная (молодая трава)	+								
Волокушка (трава)	+								
Горечавка желтая (корень)	+	+					+		
Горечавка перекрестнолистная (корень)							+		
Горец змеиный (корень)	+							+	
Горец перечный (трава)	+								
Горец птичий, или спорыш (трава)	+				+		+		
Горицвет кукушкин (трава)									+
Горичник (трава, корень)			+			+			+
Гречиха посевная (трава, цветки)			+			+			+
Девясил (корень)					+			+	+
Донник (трава)					+		+	+	
Дрок красильный (трава)							+		
Дуб (кора)	+						+		
Дуб (кофе из желудей)		+							+
Дудник лесной (корень)		+						+	+
Дурман (семена, листья)					+		+	+	+
Душица (трава)					+		+	+	+
Дымянка (трава)									+
Дыня (сок)						+		+	+
Желтушник (трава, семена)	+					+		+	
Женьшень (корень)		+		+	+	+	+	+	
Жеруха (свежий сок)	+				+	+	+	+	
Земляника (ягоды, трава)	+								
Золототысячник (трава)		+					+		
Ипекакуана (корень)							+	+	
Калина (кора)							+	+	
Капуста (квашеная)								+	
Кипрей, или Иван-чай (листья)	+								
Клевер красный (трава)							+		
Конопля (семя)						+			+
Копытень (корень, листья)								+	+
Коровяк (цветки, семена)								+	+
Крапива жгучая (трава)								+	
Крестовник (корень)	+								
Кровохлебка (трава)							+	+	
Кукуруза (кукурузные рыльца)					+		+		
Купена (корень)					+		+		
Лабазник вязолистный (трава, корень)					+		+		
Лаванда (трава, цветки)	+					+		+	
Ламинария сахаристая (трава)						+		+	
Ландыш (цветки, ягоды)								+	+
Лапчатка прямостоячая (корень)									



Продолжение таблицы 2.1

Название растения	Действие на организм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Листовель (семена)							+		
Лебеда раскидистая (трава)							+		+
Левзея сафлоровидная (корневище, корни)							+		+
Лимонник (плоды, побеги, листья)		+		+		+	+		
Лен (семена)									+
Липа (листья, цветки)	+								+
Ложечная трава	+								
Лопух (корень)					+				
Лук репчатый	+								
Лук репчатый с капустой и квасом		+							
Любисток (корень, листья)								+	+
Любисток (трава)						+			
Мак (цветки)						+			
Мальва черная (цветки)									+
Мать-и-мачеха (трава)									+
Медуница (трава)									+
Мелисса		+			+	+	+	+	
Миндаль						+		+	+
Можжевельник	+	+					+		
Морковь (корень)	+								
Морской лук белый									+
Мыльнянка (корень)		+			+				+
Мытник болотный (трава)		+							
Мята перечная (трава)		+							
Настурция (цветки, листья)	+						+	+	
Ноготки (цветки)	+								
Овес (крупка)									
Одуванчик (трава, корни)	+				+		+		
Окопник (корень)					+				+
Омела (трава)			+				+		
Орех грецкий (листья)	+	+			+			+	
Очиток едкий (трава)		+			+		+		
Очный цвет (трава)		+							
Панцерия (трава)						+			
Пастушья сумка (трава)			+			+		+	
Первоцвет (листья, корни)	+				+				
Перец стручковый	+							+	+
Петрушка (корень)	+								
Пижма (цветки)									
Подмаренник (трава)							+		
Подорожник (свежие листья)	+				+				
Подорожник блошный (семена)									+
Подсолнечник (цветки)							+		
Полынь (масло из семян)							+		
Полынь обыкновенная (трава, корни)							+		
Просвирник лесной (трава, листья, цветки)						+	+		
Пустырник (корень)		+	+		+	+			+
Пырей (корень)						+	+		
Ревень (листья)	+				+			+	
Редька (корень)					+			+	



Продолжение таблицы 2.1

Название растения	Действие на организм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Родиола розовая, или золотой корень (корень)				+	+		+	+	
Розмарин (листья)						+	+	+	
Ромашка аптечная (трава, цветки)								+	+
Росьянка (трава)								+	
Рута (трава)		+	+				+	+	
Рябина (ягоды)		+	+				+	+	
Свекла (листья, корнеплод)	+								
Секуренег полукустарниковая (листья, побеги)				+		+		+	
Сельдерей (корень)	+								
Синеголовник (трава)								+	+
Синюха (корень)								+	+
Синяк-румянка (трава)								+	+
Смородина черная (ягоды, почки, листья)	+				+				+
Солодка голая, или лакрица (корень)								+	
Солянка (плоды)			+					+	+
Сон (трава)							+		+
Сосна (хвоя, почки, смола)	+						+		+
Сушеница болотная (трава)	+						+	+	
Татарник (листья)		+							+
Термопсис (трава)		+					+		
Терн (плоды)		+			+				
Терн (цветки)								+	
Тимьян обыкновенный (листья)					+		+	+	+
Тимьян ползучий (трава)								+	
Тмин (семена)									
Тополь черный (почки)	+							+	
Трифоль (листья)	+								
Тыква (мякоть)	+								
Тысячелистник (трава)	+	+					+		+
Укроп (семена)					+				
Укроп (трава)									+
Фиалка душистая (трава)	+								+
Фиалка трехцветная (трава)									+
Хатьма (корень)							+		+
Хвоц полевой (трава)	+				+		+	+	
Хмель ("шишки")	+	+					+		
Хрен (корень)					+		+	+	
Цикорий (корень)					+		+		
Череда (трава)					+				
Черника (ягоды)								+	+
Чернокорень лекарственный (корень)								+	
Чеснок (луковица)						+			
Чеснок (сок)									+
Чина луговая (трава)			+			+		+	
Чистец байкальский (трава)	+								
Чистотел (свежий сок)								+	
Чистотел (трава; наружное средство)							+		+
Шалфей (трава)	+						+		
Шиповник (ягода)			+				+		
Шлемник байкальский (корень)									



Название растения	Действие на организм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Щавель кислый (корень)	+						+		
Щавель конский (корень)	+								
Эвкалипт (листья)									+
Элеутерококк колючий (корень, корневище)		+		+	+		+		
Ясменник (травя)					+				
Яснотка белая, или крапива глухая (цветки)									+
Ятрышник мужской (порошок из клубней)				+					

Примечания 1 — растения препараты из которых являются витаминными и противогипотензивными средствами 2 — растения препараты из которых являются возбуждающими средствами 3 — растения препараты из которых понижают артериальное давление 4 — растения препараты из которых регулируют кровообращение и поднимают "тонус жизни"; 5 — растения препараты из которых регулируют обмен веществ в организме; 6 — растения препараты из которых являются сердечными средствами; 7 — растения препараты из которых являются укрепляющими средствами; 8 — растения препараты из которых являются успокаивающими средствами 9 — растения препараты из которых являются отхаркивающими средствами

Фитопрепараты могут быть приготовлены из одного растения или представлять из себя лекарственный сбор (травяной чай). Пользуясь различными справочниками и руководствами по фитотерапии, можно по показаниям подбирать в каждом конкретном случае необходимые фитопрепараты из отдельных растений. Лекарственные сборы также можно составлять, используя литературу по фитотерапии, зная характер негативных функциональных сдвигов у спортсменов. В качестве примеров приводятся рецепты нескольких травяных сборов, применяющихся при острых заболеваниях органов дыхания.

#### Сбор №1:

Почки березы	1 часть
Цветки бузины черной	1 часть
Корневища и корни девясила	1 часть
Ягоды и листья малины	2 части
Трава зверобоя	7 частей
Листья мяты перечной	2 части
Почки сосны	2 части
Трава шалфея	2 части

#### Сбор №2:

Семена аниса	2 части
Корневища и корни девясила	1 часть
Трава зверобоя	5 частей
Трава крапивы жгучей	2 части
Цветки липы	3 части
Цветки ромашки аптечной	2 части
Плоды фенхеля	2 части
Трава фиалки трехцветной	4 части
Трава череды	2 части

#### Сбор №3:

Корень аниса	1 часть
Почки березы	2 части
Трава душицы	3 части

Корневище и корень валерианы	1 часть
Трава зверобоя	3 части
Листья калины	2 части
Семена льна полевого	2 части
Трава тысячелистника	2 части
Семена укропа	2 части

В сборы можно включать растения седативного (валериана, боярышник) или тонизирующего (лимонник, элеутерококк и т. п.) действия. Обычная доза — 2—3 ложки сбора на 2 стакана кипятка, принимать в течение дня. "Ударная доза" (принимать при ОРЗ, ангине и т. п.) — 4—6 ложек сбора на 2 стакана кипятка.

В качестве общеукрепляющего и витаминного средства целесообразно использовать различные травяные чаи, которые готовят из листьев, цветов и плодов растений. Как правило, они не уступают настоящим чаям по вкусу и аромату, а содержащиеся в них биологически активные вещества благотворно влияют на организм и делают их замечательным профилактическим средством. Далее приводятся рецепты некоторых травяных чаев, которые целесообразно применять спортсменам в качестве профилактических средств и во время реабилитационных мероприятий.

Бадан заваривают как обычный чай (настаивается 15—20 мин). Этот чай обладает антиоксидантным действием, полезен при воспалительных процессах.

Чай из цветков и листьев земляники (заваривается как обычный чай) улучшает обмен веществ, обладает ранозаживляющим и кровоостанавливающим действием, улучшает пищеварение, помогает при воспалениях тонких кишок, гастритах, катарах кишечника. Можно заваривать цельное высушенное растение земляники.



**Ежевичный чай** можно заваривать из сушеных и свежих листьев. Иногда листья ежевики подвергают ферментации — дают листьям увянуть, раскатывают валиком и нарезают, опрыскивают водой, заворачивают в полотенце и оставляют на 2—3 дня в теплом месте, затем быстро сушат при 50—60 °С. Заваривается как обычный чай; противовоспалительное и потогонное средство.

**Зверобой** заваривают как обычный чай, он является успокаивающим, противовоспалительным, желчегонным средством.

**Иван-чай (кипрей узколистный)** заваривается как обычный чай. Является хорошим противовоспалительным и болеутоляющим средством (особенно при воспалении слизистых оболочек), помогает при головной боли.

**Липа (липовый цвет)** заваривается по 1—1,5 ст. ложки (можно и меньше) на стакан кипятка (отстаивается 20 мин). Этот чай используется как эффективное потогонное и в меньшей степени — противовоспалительное средство.

**Плоды и листья шиповника** можно заваривать как отдельно, так и вместе с другими растениями в виде чаев.

**Чай № 1** — 4 части измельченных плодов, 1 часть измельченных плодов рябины и 1 часть травы душицы заваривают в количестве 1—2 ст. ложки на стакан кипятка и настаивают 1—1,5 ч. Этот чай является витаминным, противовоспалительным и потогонным средством. **Чай № 2** — 1 часть измельченных плодов шиповника, 2 части плодов боярышника, 1 часть отжатых плодов облепихи заваривают так же, как и предыдущий. Этот чай обладает общеукрепляющим, улучшающим обмен веществ, противовоспалительным и кроветворным действием.

**Тимьян** заваривают как обычный чай, он является отхаркивающим, болеутоляющим и успокаивающим средством.

**Листья черной смородины** заваривают как обычный чай, этот чай обладает потогонным и мочегонным действием, улучшает обмен веществ.

**Чай "аппетитный"** — 8 частей травы полыни, 2 части тысячелистника заваривают 1 ч. ложка на стакан кипятка, принимают по 1 ст. ложке 2—3 раза в день за 15—20 мин до еды.

**Чай "витаминный" № 1** состоит из плодов шиповника и черной смородины (1:1).

**Чай "витаминный" № 2** состоит из плодов шиповника и рябины (1:1). Оба чая заваривают в пропорции 2 ч. ложки на 2 стакана кипятка, настаивают 1 ч, процеживают, затем добавляют сахар. Пьют по 3—4 стакана в день.

**Чай успокоительный** состоит из 1 части корневика с корнем валерианы, 2 частей листьев мяты, 2 частей листьев трифоли (вахты трехлистной) и 1 части шишек хмеля. Заваривают в пропорции 1 ст. ложка на 2 стакана кипятка, настаивают 30 мин, процеживают. Пьют по 0,5 стакана 2 раза в день (утром и вечером).

Наряду с чаями в фитотерапии используют различные травяные ванны, улучшающие обмен веществ, успокаивающие нервную систему, улучшающие капиллярное кровообращение, очищающие кожу. Например, для водолазов можно предложить следующую ароматическую травяную ванну: по 20 г Melissa, тысячелистника, полыни, душицы, корня аира, мяты перечной и сосновых почек в течение 30 мин варить в закрытом сосуде в 10 л воды. Температура ванны должна составлять 37—38 °С, продолжительность — 15—20 мин.

Далее приводятся конкретные методические рекомендации по комплексному применению наиболее эффективных и доступных природных биологически активных веществ в различные периоды спортивной деятельности.

В межсоревновательный период для поддержания хорошего состояния здоровья и высокой функциональной готовности основных жизненно важных систем организма необходимо в качестве профилактических, тонизирующих средств использовать "мягкие" адаптогены широкого спектра действия, в первую очередь женьшень, лимонник. Их применение должно быть длительным (курс 1—1,5 мес, с перерывами между курсами в 1 мес), а дозы сравнительно небольшие (20—40 капель на прием). Женьшень следует принимать за 30 мин до еды (2—3 раза в день) в виде 3 %-й настойки, а лимонник — в виде 25 %-й настойки плодов и семян на 96 %-м спирте (также 2—3 раза в день). Следует иметь в виду, что эти препараты противопоказаны при нервном возбуждении, бессоннице, выраженных гипертонии и нарушениях сердечной деятельности, специфических аллергических реакциях.

В качестве успокаивающего, общеукрепляющего и лечебного (при заболеваниях) средства в межспусковой период для водолазов можно также использовать мед — как в чистом виде (по 50—100 г в день), так и в смеси с соком лимона, редьки, в виде отвара с мятой, теплым молоком, ядрами лесных орехов, в виде алтеинового и грудного чаев. Возможно также назначение пчелиного яда в качестве тонизирующего профилактического средства и по показаниям (при заболеваниях суставов, воспалениях нервов и слабовыраженной гипертонии).



В этот период в качестве витаминного и общеукрепляющего средства целесообразно ежедневно употреблять различные травяные чаи, в первую очередь — это “витаминные” чаи № 1 и № 2, чай из цветов и листьев земляники, различные чаи из плодов и листьев шиповника, успокоительный чай и др.

При возникновении в межсоревновательный период (а также в другие периоды) различных заболеваний наряду с перечисленными препаратами из природных биологически активных веществ по показаниям следует применять другие фитопрепараты направленного действия, рекомендованные официальной фармакологией и народной медициной.

В ближайший период перед началом соревнований (за 1—2 нед) для стимуляции физической и умственной работоспособности и сохранения нормального состояния организма нужно так же, как в межсоревновательный период, использовать природные адаптогены, однако в этом случае следует расширить их спектр. Кроме женьшеня и лимонника, следует назначить прием экстракта элеутерококка (30 капель на ложку воды за 0,5 ч до еды 3 раза в день) — наиболее ценного растительного стимулятора физической работоспособности. Эффективным стимулятором мышечной работоспособности и сильным профилактическим средством против астенизации является экстракт родиолы розовой (золотого корня) на 40 %-м спирту. Его желательно начинать принимать за 4—5 суток до соревнований по 20—25 капель 2—3 раза в день до еды. Как тонизирующее и стимулирующее средство можно назначить настойку левзеи на 70 %-м спирту (принимать по 1 ст. ложке 2—3 раза в день до еды). Для проявления стимулирующего действия женьшеня и лимонника перед началом соревнований их дозы следует удвоить или даже утроить.

В этот же период при отсутствии противопоказаний следует назначать препараты седативного и укрепляющего сердечно-сосудистую систему действия: настойку (30—40 капель 2—3 раза

в день) и чай из плодов и цветов боярышника, чай из мелиссы, капли и чай из валерианы и др. Необходимо продолжать принимать различные витаминные и общеукрепляющие чаи.

Непосредственно во время соревнований, в связи с малоизученностью возможного действия в этих условиях, прием большинства природных биологически активных препаратов (в первую очередь растительных адаптогенов) водолазами следует ограничить. В этих условиях, вероятно можно принимать мумие — природный адаптоген, обладающий наряду с тонизирующими свойствами выраженным антиоксидантным действием. С этой же целью следует пить чай из бадана толстолистного, который также является антиоксидантом. Прием различных общеукрепляющих и витаминных чаев в этих условиях также целесообразен.

Во время реабилитации после соревнований в целях ее укорочения следует применять максимально широкий спектр различных биологически активных природных препаратов. Особенно эффективное воздействие они должны оказывать на организм непосредственно после соревнования, когда функциональные сдвиги в организме наиболее значительные. В этот период необходимо принимать адаптогены, действие которых в наибольшей степени проявляется на фоне усталости и ослабления организма. Это в первую очередь экстракт родиолы розовой — мощного средства против астенизации организма, принимать которое в обычных дозах можно на протяжении достаточно длительного периода. В первые 2—3 дня следует использовать стимулирующие дозы (двойные-тройные) элеутерококка, женьшеня, лимонника, левзеи. При отсутствии противопоказаний и желании прием этих адаптогенов можно продолжить еще некоторое время, но в обычной дозировке (табл. 2.2).

Кроме адаптогенов растительного происхождения, в начальный период реабилитации целесообразно использовать (при отсутствии противопоказаний) мощные адаптогены животного

ТАБЛИЦА 2.2 — Курс фитопрепаратов, рекомендованных к применению во время недельного восстановительного периода после соревнований

Название препарата	Доза	Дни реабилитации							Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	
1. Препараты, применение которых во время реабилитации (при отсутствии противопоказаний) обязательно									
Экстракт родиолы розовой на 40 %-м спирту	20—25 капель 2—3 раза в день до еды	+	+	+	+	+	+	+	
Мумие	0,15—0,2 г 1—2 раза в сутки	+	+	+	+	+	+	+	



Продолжение таблицы 2.2

Название препарата	Доза	Дни реабилитации							Примечания
		1	2	3	4	5	6	7	
Мед	Ингаляция аэрозолем	+	+	+					Противопоказан при аллергии
Бадановый чай	1—2 стакана в день	+	+	+	+	+	+	+	
Ароматические травяные ванны (состав см. в тексте)	Перед сном, продолжительность — 15—20 мин, температура 37—38 °С	+	—	+	—	+	—	+	
2. Группы препаратов, применение которых во время реабилитации обязательно (необходимо выбрать один препарат или сочетать несколько)									
Препараты, действующие на дыхательную систему:									
Легочный травяной сбор № 1	Принимают в течение дня по 2—3 ложки, заваренные в 2 стаканах кипятка	++	++	++	+	+	+	+	
" № 2	»	++	++	++	+	+	+	+	
" № 3	»	++	++	++	+	+	+	+	
Препараты седативного действия									
Чай из плодов боярышника)	Стакан перед сном	+	+	+	+	+	+	+	
Настойка боярышника	30—40 капель в день	+	+	+	+	+	+	+	
Чай из Melissa	Стакан перед сном	+	+	+	+	+	+	+	
Чай из валерианы	Стакан перед сном	+	+	+	+	+	+	+	
Травяной чай "успокоительный"	»	+	+	+	+	+	+	+	
Витаминные препараты									
Травяной чай "витаминный" № 1	Стакан перед сном	+	+	+	+	+	+	+	
" № 2	»	+	+	+	+	+	+	+	
" № 3	»	+	+	+	+	+	+	+	
Чай из плодов шиповника № 1	»	+	+	+	+	+	+	+	
" № 2	»	+	+	+	+	+	+	+	
3. Препараты, применение которых возможно по показаниям									
Настойка женьшеня (3 %-я) на 40 %-м спирту	30—40 капель 2—3 раза в день за 20—30 мин до еды	++	++	++	+	+	+	+	Противопоказана при бессоннице, гипертонии
Настойка плодов (25 %-я) лимонника китайского на 96 %-м спирту	20—40 капель 2—3 раза в день								Противопоказана при нервном возбуждении, бессоннице, гипертонии, нарушениях сердечной деятельности
Экстракт элеутерококка	15—30 капель на ложку воды 2—3 раза в день за 0,5 ч до еды	++	++	++	++	+	+	+	
Настойка левзеи на 70 %-м спирту	1—2 ст. ложки 2—3 раза в день до еды	++	++	++	++	+	+	+	
Пантокрин	30 капель 2—3 раза в день								Противопоказан при диарее, заболеваниях почек
Маточное молочко	Кладется стеклянной лопаточкой под язык либо капается в виде раствора на язык	+	+	+	+	+	+	+	Противопоказано при аллергии
Травяной чай "аппетитный"	1 ст. ложка 2—3 раза в день за 15—20 мин до еды	+	+	+	+	+	+	+	
Чай ежевичный	»								
Чай из зверобоя	»								
Чай из иван-чая	»								
Чай из тимьяна	»								
Чай из листьев черной смородины	»								
Чай из цветков и листьев земляники	»								
Чай из липового цвета	»								

Примечания: + прием обычной дозы препарата, ++ прием "ударной" (двойной-тройной) дозы препаратов; — препарат не принимают.



происхождения, действие которых особенно эффективно на фоне усталости и упадка сил. Это в первую очередь пантокрин (принимать по 30 капель 2—3 раза в день или в виде подкожных инъекций по 1 мл раз в день) и маточное молочко (применяется подъязычно). Следует продолжать прием указанных средств, так как последнее наряду с общим “мягким” тонизирующим и стимулирующим действием способствует устранению биохимических нарушений. Также следует продолжить прием баданового чая.

При реабилитации (особенно в начальный ее период), так же как и перед соревнованиями, следует принимать седативные и укрепляющие систему кровообращения средства (в обычных дозах, при отсутствии противопоказаний) — боярышник, мелиссу и др.

Ассортимент растительных общеукрепляющих витаминных чаев при реабилитации желательно расширить за счет сборов, активизирующих обмен веществ, вызывающих аппетит и нормализующих пищеварение, обладающих противовоспалительным, улучшающим кровообращение действием (“аппетитного”, ежевичного, из зверобоя, иванчая, тимьяна, листьев черной смородины и др.). С той же целью при реабилитации наряду с чаями можно применять фитопрепараты наружного действия — травяные ванны, различные мази и др.

При лечении различных заболеваний, возникших в реабилитационный период, следует проводить направленную по показаниям фитотерапию и другие мероприятия с использованием природных биологически активных веществ.

#### Формы выпуска препаратов

- T-ra Ginseng — флаконы по 50 мл
- T-ra Bioginsengum — флаконы по 50 мл
- Ginsana — капсулы по 0,1 г
- Extr. Rhodiolae fluidum — флаконы по 30 мл
- T-ra Echinopanax — флаконы по 50 мл
- T-ra Araliae — флаконы по 50; 100 мл
- Saparalum — таблетки по 0,05 г
- T-ra Sterculiae — флаконы по 25 мл
- Extr. Leuzeae fluidum — флаконы по 40 мл
- Extr. Eleuterococci fluidum — флаконы по 50 мл
- Echinacea-Ratiopharm — таблетки по 0,1 г
- T-ra Echinaceae — флаконы по 50; 100 мл
- T-ra semeni Schizandrae — флаконы по 50 мл
- Pantocrinum — флаконы по 30; 50; 100 мл, таблетки по 0,075; 0,15 г, ампулы по 1; 2 мл
- Rantarinum — таблетки по 0,25 г
- Balsam “Graal” — флаконы по 20 мл

## НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Появление термина “ноотропы” (от греч. “ноос” — мышление, разум; “тропос” — стремление, сродство) связано с обнаружением нового типа фармакологического воздействия лекарственного средства на ЦНС.

Ноотропы (синонимы: ноотропные средства, ноотропики, нейрометаболические стимуляторы, нейродинамические, нейрорегуляторные, нейрометаболические, эутоτροφические, метаболитные церебропротекторы) — это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи. Подобный эффект впервые был обнаружен у пирацетама, синтезированного в 1963 г. бельгийскими фармакологами K. Giurgea и V. Skondia, который изучали поначалу в качестве антикинетического средства. В 1972 г. K. Giurgea при помощи сотрудников установил, что после приема пирацетама облегчаются процессы обучения, улучшается память. Еще раньше, с 60-х годов для улучшения мнестических функций использовали γ-аминомасляную кислоту (ГАМК).

В 1972 г. K. Giurgea предложил термин “ноотропы” для обозначения класса препаратов, улучшающих высшие функции головного мозга и не имеющих побочных эффектов, присущих психомоторным стимуляторам.

Ныне синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, находящихся в фазе клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран; среди них оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, детирацетам. Эти ноотропные препараты получили общее название рацетамов.

Кроме этого синтезированы и другие семейства ноотропных препаратов, включающие холинэргические, ГАМКергические, глутаматергические, пептидергические. Установлены признаки ноотропной активности в фармакодинамике глутаминовой кислоты, мемантина и левокарнитина. В эксперименте показано ноотропное действие ряда нейропептидов и их синтетических аналогов (АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, окситоцин, тиролиберин, меланостатин, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пирацетама и др.).



Вообще 90-е годы отмечены высокими темпами исследовательской деятельности, связанной с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных препаратов. Поныне продолжаются поиски базисной гипотезы действия ноотропов, способной интегрировать уже известные аспекты механизма действия ноотропных средств и определить их дальнейшую судьбу.

Актуальным является поиск новых препаратов, которые обладали бы большей фармакологической активностью и оказывали бы избирательное действие на интегративные функции головного мозга, улучшая психопатологическое состояние пациента, его умственную активность и ориентацию в повседневной жизни.

В условиях нагрузок, которые спортсмены испытывают в период соревнований и тренировок при глубоком истощении функциональных ресурсов, для профилактики и коррекции могут быть использованы ноотропные средства. Некоторые из них, обладающие церебропротективным метаболитным эффектом, используют индивидуально в определенные периоды и этапы подготовки спортсменов.

По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов рекомендовано относить лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

Общие результирующие действия для этой группы препаратов:

- улучшение мыслительных процессов — когнитивных функций или познавательных процессов (обучения);
- улучшение скорости запоминания и прочности хранения полученной информации (память);
- улучшение воспроизведения имеющейся информации, повышение интеллектуальной активности, объема интеллектуальных возможностей;
- ухудшение извлечения из памяти (забвение) информации о боли или стрессовых состояниях;
- стимуляция обменных процессов в нервной ткани, особенно при различных нарушениях — аноксии, интоксикации, травмы и т. п. (доводят уровень обмена веществ до уровня оптимально функционирующих нейронов);
- отсутствие влияния на высшую нервную деятельность и психику здоровых людей;

- улучшение воздействия на высшую нервную деятельность и психическое состояние при функциональных или морфологических нарушениях;

- повышение устойчивости мозговых мыслительных процессов к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (гипоксия, травмы, инсульты).

Наличие выраженного анаболического действия и опосредованного позитивного влияния на физическую работоспособность обуславливает целесообразность применения некоторых препаратов из группы ноотропов (пирацетама, этирацетама, аминалона, натрия оксипутирата, фенибуты) в схемах фармакологического обеспечения спортивной деятельности.

В настоящее время существует несколько классификаций ноотропных средств. Классификация ноотропов по химическому строению предусматривает деление их на следующие группы.

- Рацетами — производные пирролидона: пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

- Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат, меклофеноксат.

- Производные пиридоксина: пиритинол, биотредин.

- Производные и аналоги ГАМК:  $\gamma$ -аминомасляная кислота (аминалон), никотиноил-ГАМК (пикамилон),  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), гопантеновая кислота, пантогам, кальция  $\gamma$ -гидроксипутират (нейробутал).

- Цереброваскулярные средства: гинкго билоба.

- Нейропептиды и их аналоги: семакс.

- Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, биотредин.

- Производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил).

- Витаминоподобные средства: идебенон.

- Полипептиды и органические композиты: кортексин, церебролизин, церебрамин.

- Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

- ☐ корректоры нарушений мозгового кровообращения — ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;

- ☐ общетонизирующие средства и адаптогены — ацетиламиноянтарная кислота (известная как "янтарная кислота"), экстракт женьшеня, мелатонин, лецитин.

- ☐ психостимуляторы — сальбутиамин;



1 антигипоксантами и антиоксидантами — оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол);

□ ацефен и его производные.

Чаше используют смешанную классификацию ноотропных препаратов, учитывая происхождение, клиническую эффективность, широту и механизм действия.

Согласно такой классификации, ноотропные средства подразделяют на две основные группы:

**I. Препараты с доминирующими или преимущественными мнестическими эффектами** (cognitive enhancers), основной эффект — влияние на память (мнестический)

1. Производные пирролидона, а именно, циклической ГАМК (рацетамы) — пирацетам (ноотропил), прамирацетам (прамистар), этирацетам, нефирацетам, анирацетам, фенотропил и др.

2. Холинергические средства:

а) ингибиторы холинэстеразы — галантамина гидробромид (нивалин), ривастигмин (экселон), донепезил, ипидакрин (нейромидин), аминостигмин;

б) усиливающие синтез медиатора — холина хлорид, холина альфосцерат (глиатилин), лецитин и др.;

в) М-, Н-холиномиметики — бетанехол;

г) вещества со смешанным типом действия — деанола ацеглютамат.

3. Нейропептиды и их аналоги — семакс, церебролизин, цереброкурин, актовегин, солкосерил, тиролиберин.

4. Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот — кислота глутаминовая, нооглютил.

5. Препараты глицина и его производных — глицин, ноопепт.

**II. Препараты смешанного типа с широким спектром действия (нейропротекторы)**

1. Активаторы метаболизма мозга — пентоксифиллин, ацетил-L-карнитин.

2. Церебральные вазодилататоры — винпоцетин (кавинтон), оксибрал (викамин), ницерголин (сермион) и др.

3. Антагонисты кальция — нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.

4. Вещества, влияющие на систему ГАМК — аминалон, мембратон, пантогам, пикамилон, натрия оксibuтират, фенибут (ноофен) и др.

5. Антиоксиданты — мексидол, пиритинол,  $\alpha$ -токоферол и др.

6. Препараты из разных групп — нафтидрофурил, этимизол, экстракт гинкго билоба (танакан, мемоплант), мелатонин, болюсы хуато и др.

Фармакокинетика ноотропных препаратов зависит от способа их введения.

**Пирацетам** (2-оксо-1-пирролидин-ацетамид) при пероральном введении всасывается быстро и достаточно полно, через 30—40 мин достигает максимальной концентрации в крови. Препарат хорошо проникает через естественные барьеры (гематоэнцефалический, плацентарный), в мозговой ткани накапливается через 1—4 ч после перорального приема. Период полувыведения составляет 4—5 ч. Препарат практически не метаболизируется, 90 % его при пероральном применении выводится почками в неизмененном виде.

**Фенотропил** (N-карбомоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 100 %, максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. Фенотропил полностью выводится из организма в течение 3 сут; клиренс составляет  $6,2 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$  на 1 кг. Период полувыведения — 3—5 ч. Как и пирацетам, фенотропил не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде. В отличие от пирацетама, 40 % фенотропила выводится почками, а 60 % — с желчью и потом.

**Аминалон** ( $\gamma$ -аминомасляная кислота) при пероральном введении также всасывается быстро и достаточно полно. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается спустя 60 мин, затем снижается. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо (около 2 ч). В плазме через 24 ч препарат уже не определяется. Вместе с тем в тканях мозга, пораженных патологическим процессом, препарат накапливается. Аминалон метаболизируется в печени до янтарной кислоты, которая включается в цикл Кребса, незначительная часть подвергается трансаминированию с образованием  $\gamma$ -гуанинмасляной кислоты, которая впоследствии в печени и почках разлагается до ГАМК и мочевины.

**Ницерголин** (1,6-диметил-8 $\beta$ -(5-бром-никотиноил-оксиметил)-10 $\alpha$ -метоксиэрголин) быстро и почти полностью (90—100 %) абсорбируется, его биодоступность составляет около 80 %. Максимальная концентрация определяется через 1—1,5 ч. Основная часть препарата (90 %) метаболизируется путем гидролиза, деметилируется и подвергается глюкуронированию. Почками выводится 70—80 % препарата и метаболитов, остальные 20 % — с калом. Период полувыведения препарата составляет 2,5 ч, его метаболитов — до 17 ч.



**Оксибрал** быстро абсорбируется из пищеварительного канала после приема внутрь, период полувыведения не превышает 60—90 мин. С белками плазмы крови связывается около 64 %. Препарат почти полностью метаболизируется в печени, лишь 6 % выводится с мочой в неизмененном виде.

**Винпоцетин** (этиловый эфир аповинкаминовой кислоты) хорошо всасывается в пищеварительном канале, степень его резорбции составляет 57 %. Оптимальная концентрация препарата — 10—20 нг·мл<sup>-1</sup> через 1 ч после введения, биодоступность — 91 %. Препарат проходит через гематоэнцефалический барьер, определяется в тканях ЦНС. Период полувыведения составляет около 5 ч. Метаболизируется винпоцетин в печени, причем главный метаболит, аповинкаминовая кислота, обладает некоторой фармакологической активностью. Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.

**Пентоксифиллин** (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин или 1-(5-оксогексил)-теобромин) после приема внутрь быстро и полностью всасывается. Интенсивно биотрансформируется при первом прохождении через печень с образованием двух основных метаболитов. Максимальная концентрация в крови при пероральном введении определяется через 1 ч, при этом концентрация метаболитов превышает в крови содержание исходного соединения. Период полувыведения препарата колеблется в пределах 0,5—1,5 ч. Экскретируется преимущественно почками в виде метаболита, с фекалиями выводится 4 % препарата; может также выделяться лактирующими молочными железами.

**Пикамилон** (N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты натриевая соль) быстро и полностью всасывается при любых путях введения, легко проходит через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический. Относительно равномерно распределяется в тканях, выводится из организма почками практически в неизмененном виде.

**Нооглютил** хорошо абсорбируется при пероральном введении, максимальная концентрация достигается в крови через 2—3 ч, относительная биодоступность составляет более 90 %, период полувыведения — 3,2 ч.

**Циннаризин** (транс-1-циннамил-4-дифенилметилпиперазин или N-бензгидрил-N'-транс-циннамил-пиперазин) полностью и быстро всасывается, при приеме внутрь связывается с белками плазмы на 91 %. Максимальная концентрация

в крови определяется через 1—3 ч. Активно и полностью метаболизируется, при этом примерно 30 % метаболитов выводится с мочой, 60 % — с фекалиями.

**Нимодипин** (2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидро-3,5-пиридинкарбоновой кислоты метоксиэтиловый-изопропиловый диэфир) также быстро всасывается в пищеварительном канале. Его максимальная концентрация достигается через 1 ч после приема внутрь и через 3 мин — после внутривенного введения. В связи с эффектом первого прохождения через печень биодоступность составляет около 13 %. С белками плазмы связывается до 95 % препарата. Период полувыведения составляет 8—9 ч. Биотрансформируется нимодипин в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится с фекалиями.

**Пиридитол** (бис-(2-метил-3-окси-4-оксиметилпиридил-5-метил)-дисульфида дигидрохлорид) быстро всасывается в пищеварительном канале, биодоступность его составляет 76—93 %. Максимальная концентрация определяется через 30—60 мин после приема. Связывание препарата с белками составляет 20—40 %. В печени пиридитол быстро метаболизируется с образованием активных метаболитов. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается в исходном виде и в виде метаболитов преимущественно в сером веществе; поступает в грудное молоко. Выводится с мочой, главным образом в виде метаболитов. Период полувыведения составляет 2,5 ч.

**Глицин** всасывается быстро и полностью, выводится в основном почками.

**Мелатонин** всасывается быстро и почти полностью. Биодоступность составляет около 100 %. В организме легко проходит через гистогематические барьеры. Практически не подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. Максимальная концентрация достигается в крови через 20—30 мин. Препарат имеет короткий период элиминации, поскольку быстро выводится из организма.

**Ноопепт** (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пропилглицина), абсорбируясь в желудочно-кишечном тракте, в неизмененном виде поступает в системный кровоток, проникает через гематоэнцефалический барьер, определяется в мозгу в больших концентрациях, чем в крови. Время достижения максимальной концентрации составляет в среднем 15 мин. Период полувыведения из плазмы крови — 0,38 ч. Препарат частично сохраняется в неизмененном виде, частично метаболи-



зируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопропилглицина. Обладает высокой биодоступностью (99,7 %).

Экстракт гинко билоба хорошо всасывается, максимальная концентрация определяется через 1,5 ч, период полувыведения составляет 4,5 ч.

**Болюсы Хуато** (комплексный фитопрепарат производства фармацевтической фабрики "Ци-син Лтд.", КНР, в состав которого входят софора японская, дудник китайский, женьшень, любисток сычуаньский, дереза китайская, коричник камфарный, офиопогон японский, эвodia лекарственная, горечавка крупнолистная, дудник даурский, мед, уголь активированный) хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Для поддержания терапевтической дозы частота приема препарата должна составлять не реже 2—3 раз в сутки. Для достижения терапевтического эффекта необходимо длительное (не менее 2—3 мес) применение в рекомендованной дозе.

**Фармакодинамика** ноотропов реализуется через нейромедиаторный и метаболический механизмы. Нейромедиаторный механизм действия, обуславливающий непосредственное влияние на нейромедиаторные процессы, связан с влиянием на медиаторные системы ГАМК, холин-, глутамат- и глицинергические.

Препараты этого класса незначительно влияют на адрено-, холино-, серотониновые, опиатные, дофаминовые, аденозиновые, бензодиазепиновые и другие рецепторы, которые косвенно принимают участие в мнестических процессах.

Влияние на ГАМКергическую систему реализуется через связывание с ГАМК<sub>A</sub> рецептором, что вызывает открытие хлорного канала с последующей гиперполяризацией.

Все больше количество фактов подтверждает вовлечение в механизм действия глутамата NMDA-рецепторов, которые участвуют в переносе катионов через клеточную мембрану, и ACPD-рецепторов, осуществляющих регуляцию ферментных систем и участвующих в реализации мнестического действия.

Воздействие на глициновые рецепторы также связано с проницаемостью хлорных каналов, синтезом фосфатидилхолина, ацетилхолина.

Метаболические механизмы действия ноотропов связаны с такими эффектами:

- повышение скорости и уровня активного энергообеспечения — стимуляция синтеза и утилизации АТФ и фосфатидилхолина;
- ускорение оборота информационных макромолекул, ускорение синтеза белка и РНК;

- активация аденилатциклазы, синаптосомальной фосфолипазы  $A_2$ , утилизация глюкозы в мозговой ткани, уменьшение активности  $Na^+$ - $K^+$ -АТФазы, кортикального выброса L-пролина, угнетающего процессы памяти;

- увеличение текучести мембран, ингибирование процессов пероксидного окисления липидов (для пирацетама и аналогов);

- усиление мозгового кровообращения.

Кроме того, церебровазоактивные препараты обладают также особым механизмом сосудорасширяющего действия. Нимодипин, циннаризин блокируют кальциевые каналы L-типа, преимущественно в гладкой мускулатуре мозговых сосудов. Пентоксифиллин блокирует фосфодиэстеразу, способствует накоплению цАМФ, снижает содержание внутриклеточного кальция, а также блокирует аденозиновые рецепторы. Винпоцетин и оксибрал блокируют натриевые каналы, фосфодиэстеразу, уменьшают дегградацию ГАМК. Ницерголин обладает  $\alpha$ -адреноблокирующим действием на сосуды головного мозга.

Основные эффекты ноотропов:

- психостимулирующий;
- антиастенический;
- седативный / транквилизирующий;
- антидепрессивный;
- повышение уровня бодрости, ясности сознания;
- противозлептический;
- ноотропный;
- мнемотропный;
- вазовегетативный;
- адаптогенный;
- антипаркинсонический;
- антидискинетический.

Выделяют препараты со стимулирующим (пирацетам, фенотропил, аминалон, пиридитол и др.) и угнетающим (фенибут, натрия оксибутират) типом действия.

**Показания к применению:** психоорганические синдромы (сосудистого, травматического, инфекционного, интоксикационного, соматического генеза); острая сосудистая патология; хронический алкоголизм; эпилепсия; хронические, терапевтические резистентные депрессивные состояния; невротические реактивные соматогенные состояния; шизофрения; коррекция пониженной обучаемости у детей и взрослых.

**Побочные эффекты:** чаще наблюдаются со стороны ЦНС и психики (повышенная возбудимость, нервозность или слабость, сонливость, головокружение, тремор, беспокойство, нарушение



сна), а также со стороны пищеварительного канала (тошнота, рвота, диспепсия).

Возникают чаще у людей пожилого возраста. Для фенибута, аминалона возможно кроме того, появление гипотензии, для фенибута (редко) проявление гепато-, нефротоксичности, эозинофилия, для болюсов Хуато — повышение интенсивности болевого синдрома у пациентов с головными болями на протяжении первых 2—3 нед терапии, ощущение жара и гиперемия лица после приема препарата, высыпания на лице и теле по типу крапивницы.

#### Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки

- при травмах головного мозга;
- для повышения концентрации внимания;
- при цереброваскулярных нарушениях во время или после тренировочных занятий, соревнований;
- при головокружении;
- в целях профилактики укачивания;
- для восстановительного (реабилитационного) лечения, после соревнований, тренировки с большими нагрузками.

Спортивному врачу и тренеру следует помнить о том, что фенотропил внесен в класс S6 Списка запрещенных веществ и методов (2008) (под названием "карфедон"), поэтому его применение во время соревнований запрещено.

Некоторые ноотропные препараты взаимозаменяемы; так, при черепно-мозговой травме назначают все препараты, кроме фенибута, пантогама, пикамилаона; для профилактики укачивания — пикамилон, фенибут; при снижении концентрации внимания эффективны все препараты. При цереброваскулярных нарушениях используют пентоксифиллин, винпоцетин, оксибрал, ницерголин, циннаризин, нимодипин, при реабилитации после нагрузок — пирацетам, аминалон, пикамилон, пантогам.

Таким образом, ноотропы в спортивной медицине можно отнести в определенной степени к метаболитным нейропротекторам, у пирацетама отмечено также наличие кардиопротекторного действия, которое усиливается при приеме с другими кардиопротекторами.

В настоящее время созданы комплексные препараты, позволяющие достичь эффекта при применении обоих их компонентов в меньших дозах, используя принцип синергизма.

Бинотропил (аминалон + мелатонин).

Диапирам (пирацетам + диазепам); мелатонин—апик (мелатонин + пиридоксин).

Тиоцетам (пирацетам + тиотриазолин).

Озатропил (пирацетам + аминалон).

Ороцетам (пирацетам + оротовая кислота).

Фезам (пирацетам + циннаризин).

Юкалип (мелатонин + экстракт валерианы).

Следует отметить, что из препаратов экономизирующего типа наиболее эффективными средствами повышения работоспособности при умственной и операторской деятельности являются ноотропы, а при физической — актопротекторы.

#### Формы выпуска препаратов

Pyracetatum — таблетки по 0,2; 0,4 г; капсулы по 0,4 г; ампулы по 5 мл 20 %-го раствора

Phenotropil — таблетки по 0,1 г

Aminalonum — таблетки по 0,25 г

Phenibutum — таблетки по 0,25 г

Pantogamum — таблетки по 0,25; 0,5 г

Picamilonum — таблетки по 0,01; 0,02; 0,05 г, ампулы по 2 мл 5 и 10 %-го раствора

Piriditolum — таблетки по 0,05; 0,1; 0,2 г

Acephenum — таблетки по 0,1 г

Demanolum — флаконы по 50; 100; 200 мл 20 %-го раствора

Vinprocetinum — таблетки по 0,005 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

Pentoxiphyllinum — таблетки по 0,1; 0,3; 0,4; 0,6 г; ампулы по 5 мл 2 %-го раствора

Nicergolinum — таблетки по 0,01 г

Glycinum — таблетки по 0,1 г

Noocept — таблетки по 0,01 г

Melatoninum — таблетки по 0,0015; 0,03; 0,05 г

Extractum Ginkgo biloba (Memoplant) — таблетки по 0,04 г

Huatuo pills — флаконы по 80,0 г (в виде пилюль)

#### ПСИХОЭНЕРГИЗАТОРЫ

К психоэнергизаторам относят лекарственные средства, основным эффектом которых является улучшение клеточного метаболизма (прежде всего — клеток головного мозга), нарушенного при патологических состояниях. Все препараты данной группы способны повышать силу и подвижность нервных процессов, умственную и физическую работоспособность.

Это относительно новая группа лекарственных веществ, они вошли в клиническую практику в 70—80-х годах XX в. Первыми представителями этой группы стали гептаминол (метаболит, который встречается в нервных клетках, клетках миокарда и поперечнополосатых мышцах);



диметиламиноэтанол (деанол), являющийся предшественником ацетилхолина в ЦНС; панклар — фосфорный эфир диметиламиноэтанола, один из промежуточных продуктов в синтезе фосфолипидов мозга; ацефен (люцидрил, центрофеноксин), выделенный и изученный при разработке стимуляторов роста растений; мефексамид (тимодин), относящийся, как и ацефен, к группе ауксинов; эуклидан — производное никотиновой кислоты; актебрал (ципродеманол); тонибрал — производное янтарной кислоты.

По мнению некоторых авторов, ацефен и мефексамид ближе примыкают к группе ноотропных средств.

Большинство перечисленных препаратов, вошедших в клиническую практику во Франции и Италии, изначально были предложены как средства лечения хронического утомления, в первую очередь в гериатрической клинике на основе теоретического представления об утомлении как об истощении нейроэндокринной системы. Опыт их применения показал достаточно высокую эффективность при инволюционных психозах, в репаративный период после затяжных инфекций и болезней на почве гормональной недостаточности, при ускорении репаративных процессов после ишемии или травмы мозга, а также при лечении детей с отклонениями умственного развития. В дальнейшем было установлено, что психоэнергизаторы могут представить существенный интерес для практической медицины, в том числе спортивной, как средства повышения физической работоспособности и поддержания умственной деятельности на фоне хронического утомления при различных астенических состояниях.

В настоящее время считается, что к данной группе препаратов можно отнести следующие лекарственные средства:

- близкие к естественным метаболитам организма, влияющие на трансформацию энергии, окислительно-восстановительные процессы;
- лишенные психостимулирующего и адреномиметического эффектов;
- не вызывающие увеличения потребления кислорода, повышения температуры;
- предупреждающие нарушение нервно-мышечной хронаксии при повышенной физической работоспособности, быстро уменьшающие признаки хронического утомления;
- малотоксичные, пригодные для длительного применения.

Большинство средств этой группы относят к средствам нейропротекции и метаболической терапии.

Основные психоэнергизующие средства современной медицины, в том числе и спортивной:

1. Ноотропные препараты — пирацетам, фенотропил, ацефен, винпоцетин, церебролизин, цереброкурин, актовегин, солкосерил, пиритинол.

2. Антиоксиданты — мексидол, токоферол, липин, кверцетин, сальбутиамин (энергон), тиотриазолин и др.

3. Восстанавливающие концентрационный градиент ионов кальция и гомеостаз возбуждающих аминокислот — нимодипин.

4. Препараты, преимущественно оказывающие прямое воздействие на энергетический метаболизм — триметазидин, езафосфина, мексидол, тиотриазолин, инстенон, кратал, АТФ-ЛОНГ, милдронат, фосфокреатин (неотон), витаминные препараты и др.

**Фармакокинетика.** Следует отметить, что все препараты группы психоэнергизаторов, которые по показаниям принимают внутрь, быстро всасываются в пищеварительном канале, поступая в органы и ткани. Те препараты, которые вводятся парентерально, также быстро поступают в органы и ткани и, подвергаясь биотрансформации, включаются в метаболизм. Препараты преимущественно выводятся из организма с мочой.

Фармакокинетика этих лекарственных средств более подробно описана в разделах, в которых данные препараты приводятся согласно фармакологическим классификациям.

**Ацефен** (центрофеноксин, меклофеноксат, церутил) по химической структуре — 9-β-диметиламиноэтилового эфира *пара*-хлорфеноксиуксусной кислоты гидрохлорид. В организме ацефен расщепляется, образуя *пара*-хлорфеноксиуксусную кислоту и диметиламиноэтанол (последний является ингибитором свободных радикалов).

**Сальбутиамин** (энергон) быстро всасывается в пищеварительном канале. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—2 ч. Препарат накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе, в зубчатой извилине, клетках волокон Пуркинье. Период полувыведения — около 5 ч, выводится с мочой.

**Фармакодинамика.** Известно, что при повышенной физической нагрузке, при повышении проницаемости мембраны нейронов возможно повышенное проникновение ионов кальция внутрь клеток мозга в результате аноксической деструкции фосфолипидного бислоя мембраны. Это ведет к перегрузке митохондрий, нарушению окислительно-восстановительных процессов, а также процессов энергообмена.



**Нимодипин**, производное дигидропиридина, может избирательно блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы. Особенностью препарата является тропность к кальциевым потенциалзависимым каналам L-типа клеток гладких мышц сосудов головного мозга. В совокупности с сосудорасширяющим действием это предотвращает повреждение нейронов при аноксии мозга и опосредованно предупреждает снижение физической работоспособности.

**Ацефен** повышает содержание холина в головном мозге и периферических нервных структурах, увеличивает плотность холинорецепторов, что приводит к усилению деятельности холинэргических структур. При этом повышается содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и увеличивается скорость проведения нервного импульса по нервным стволам. Препарат благоприятно воздействует на липидный обмен, усиливая синтез фосфолипидов мозга, мембран нервных клеток и печени. Данный механизм лежит в основе значительного улучшения памяти на фоне применения ацефена, который снижает содержание в клетках мозга липофусцина — пигмента старения, тем самым замедляя процессы старения в ЦНС.

**Актовегин** — высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит физиологические компоненты, в частности значительное количество пептидов, обладающих высокой фармакологической активностью. Основой действия актовегина является улучшение транспорта глюкозы и поглощение кислорода тканями. Благодаря инсулиноподобному действию актовегин увеличивает клеточную проницаемость для глюкозы в условиях гипоксии; этот эффект сохраняется при инсулинорезистентности. Под действием актовегина активируются процессы аэробного окисления, повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват-, сукцинатдегидрогеназа, цитохром С-оксидаза), повышается активность щелочной и кислой фосфатаз и лизосомальная активность, происходит ускорение синтеза углеводов и белков, увеличивается приток ионов  $K^+$  в клетки, активация калийзависимых ферментов (каталаз, сахараз, гликозидаз), ускорение распада продуктов анаэробного гликолиза (лактата и  $\beta$ -гидроксибутирата). Для восстановления аэробного энергообмена лучше вводить актовегин внутривенно капельно.

**Милдронат** блокирует активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, а также превращение  $\gamma$ -бутиробетаина в карнитин. При этом снижается

скорость проникновения жирных кислот в митохондрии, что, в свою очередь, способствует восстановлению АТФ в цитозоле. При снижении интенсивности окисления жирных кислот повышается окисление глюкозы. Милдронат является ингибитором полифосфоинозитидной системы клеточной сигнализации, поэтому часть метаболических эффектов опосредуется сигнальным действием препарата. Он активирует два наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, которая вовлекает глюкозу в процессы окисления, и пируватдегидрогеназу, вовлекающую образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предупреждая тем самым образование лактата при физической нагрузке. Одновременно препарат может способствовать биосинтезу  $\gamma$ -бутиробетаина, повышая его концентрацию, нормализуя тонус сосудов, и со временем восстанавливать нормальную концентрацию карнитина.

**Триметазидин** также угнетает окисление жирных кислот за счет ингибции кетоацил-КоА-тиолазы. При этом повышается окисление глюкозы, ограничивается образование лактата при повышенной физической нагрузке, сохраняется уровень АТФ, креатинфосфата, малата, уменьшается транспорт ионов  $Na^+$  внутрь клетки, внутриклеточная аккумуляция кальция и натрия, а также сохраняется нормальный уровень внутриклеточного калия. Препарат угнетает процессы перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, препятствует их деструктивному влиянию, защищает клетки от проникновения нейтрофилов, препятствует потере креатинфосфокиназы в экстремальных условиях и возникновению ацидоза, защищая нервные клетки и кардиомиоциты.

Триметазидин также предотвращает образование тромбосана  $A_2$ , обладая антиагрегантным действием, улучшает микроциркуляцию и сохраняет транспорт кислорода к мышцам спортсмена на нормальном уровне.

Сохраняет энергетический потенциал клетки один из самых мощных антиоксидантов, представитель биофлавоноидов кверцетин, превосходя по этому эффекту токоферола ацетат, ретинола ацетат (витамины Е и А). Препарат также ингибирует синтез лейкотриенов, снижает интенсивность сигналов в кальциймобилизирующей полифосфоинозитидной системе и активирует аденилатциклазный каскад. Восстанавливает активность многих ферментов при физических нагрузках, блокирует аденозиндезаминазу, повышает активность креатинфосфокиназы и некоторых других



ферментов, блокируя активность кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума, фосфолипазы D.

**Фосфокреатин** (неотон) поддерживает клеточный пул макроэргов во время повышенной физической нагрузки, ингибирует деградацию адениннуклеотидов на уровне 5'-нуклеотидазной реакции, протекающей на саркоплазматической мембране кардиомиоцитов, принимает участие в ингибировании лизофосфолипидов в ишемизированных тканях, чем обеспечивается сохранность структуры сарколеммы клеток. При этом реализуется мембраностабилизирующий эффект фосфокреатина, угнетается пероксидное окисление липидов, происходит конформация липидного матрикса, поддерживается активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы.

**Мексидол**, как и другие производные янтарной кислоты в условиях гипоксии, сопровождающей физические нагрузки, оказывает антиоксидантное действие, сохраняет и восстанавливает уровень адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, креатинфосфата, стимулирует активность аденилатциклазы, фосфодиэстеразы, ацетилхолинэстеразы, активирует при гипоксии анаэробный гликолиз, способствует восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, нормализует соотношение холестерол/липопротеины высокой плотности в мембранных структурах, что является весьма существенным для поддержания энергообеспечения и физической работоспособности.

Отечественный препарат **тиотриазолин**, который вошел в состав комплексного препарата тиоцетам, усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, уменьшая степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса во время физических нагрузок при сохранении клетками фонда АТФ. Препарат активирует ферментативную антиоксидантную систему и тормозит процессы пероксидного окисления. Тиотриазолин способствует активации супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, а также более полному использованию эндогенного антиоксиданта —  $\alpha$ -токоферола. Кроме того, препарат стимулирует биосинтетическую функцию нейронов, значительно повышая содержание РНК.

Препарат **АТФ-ЛОНГ**, в состав которого входят АТФ, гистидин, калий и магний, сохраняет пул АТФ при физической нагрузке, предупреждает гипоксические метаболитные изменения в клетках, уменьшает активность ферментов креатинфосфокиназы, малат- и лактатдегидрогена-

зы, усиливает активацию анаэробного гликолиза, снижает степень угнетения окислительной продукции энергии в цикле Кребса и дыхательной цепи. Препарат восстанавливает активность транспортной системы  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, стимулирует процессы адаптивного синтеза белка и РНК. Следует отметить роль АТФ в качестве нейротрансмиттера, поэтому АТФ-ЛОНГ относят к психоэнергизаторам.

**Солкосерил** — стандартизированный депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят, ускоряя регенерацию нервной ткани, нормализует и поддерживает энергетический метаболизм путем сохранения интенсивности окислительного фосфорилирования, уровня адениловых нуклеотидов, обеспечения тканей кислородом при гипоксии.

Комплексный препарат **инстенон** показан для использования в спортивной медицине во время восстановительного периода. По структуре он является комплексом гексобендина, который увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода за счет перехода на анаэробный гликолиз и активации некоторых циклов, а также этамивана и этофиллина. Стимуляция анаэробного окисления обуславливает увеличение синтеза и обмена нейротрансмиттеров, пептидов, медиаторов, что облегчает восстановление метаболизма. Его компонент гексобендин активирует синаптическую передачу. Этамиван регулирует доставку кислорода тканям. Этофиллин нормализует метаболизм нервной ткани и миокарда, а также кровообращение.

**Кратал** включает в себя таурин, густые экстракты боярышника и пустырника. Таурин сохраняет пул адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, креатинфосфата, активность ферментов креатинфосфокиназы,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, блокирует НАД-гидролазу. Препарат обладает антиоксидантным действием, модулирует уровень цитоплазматического кальция цАМФ, предупреждает снижение уровня АТФ, стимулирует образование простагличина, глюконеогенез. Препараты боярышника обладают выраженным антиоксидантным потенциалом, нормализуют активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обмена, сохраняют энергетический потенциал клеток, нормализуют липидный обмен. Препараты пустырника также проявляют антиоксидантное свойство и препятствуют нарушениям энергетического метаболизма в тканях мозга и миокарда.

**Энерион** — оригинальный синтетический препарат, близкий по структуре к тиамину, обладающий нейротропностью, влияющий на оптимиза-



цию энергетического и других видов метаболизма, улучшающий координацию движений, концентрацию внимания и препятствующий развитию миастении.

Фармакологические свойства других психоэнергизаторов и фармакодинамика психоэнергизаторов из группы ноотропных препаратов рассмотрены в соответствующих разделах. В данном разделе представлена фармакология препаратов метаболитного типа действия (без рассмотрения фармакодинамики медикаментов, описанных в разделах, посвященных фармакологии антигипоксантов, антиоксидантов и др.).

**Показания к применению:** ишемические инсульты, другие проявления церебральной ишемии. Применяются в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся ишемией и гипоксией. Энерион показан для симптоматического лечения функциональных астений, инстенон — для лечения постинсультных состояний, головокружений, расстройств кровоснабжения головного мозга.

**Побочные эффекты** ряда препаратов рассмотрены в соответствующих разделах.

Сальбутиамин (энерион) может вызвать тремор, слабость, головную боль, возбуждение, кожно-аллергические реакции. При быстром введении инстенона отмечены понижение АД, головная боль, неприятные ощущения в области сердца.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Экспериментальные и клинические факты свидетельствуют о целесообразности применения психоэнергизаторов в качестве средств повышения физической работоспособности; эти данные можно суммировать в следующем виде:

- препараты лишены центрального психостимулирующего действия, не обладают адрено-стимулирующим действием, однако отчетливо улучшают процессы обучения у собак. Последний эффект связывают с влиянием на ацетилхолиновые системы мозга, поскольку введение деанола и панклара приводит к значительному увеличению содержания холина в крови и ткани мозга, хотя уровень ацетилхолина не изменяется. Интересно отметить, что аналогичные изменения в содержании холина в крови и мозгу наблюдаются и при введении животным фосфатидилхолина;

- при введении препарата животным отсутствует повышение температуры тела и потребления  $O_2$ , однако при добавлении к срезам или гомогенатам тканей стимулируется утилизация

глюкозы и увеличивается содержание окисленных форм пиридиннуклеотидов. Повышенный уровень АТФ в крови у людей при лишении их сна, а также вегетативные нарушения нормализуются на фоне центрофеноксина;

- нарушение нервно-мышечной хронаксии у крыс при длительном плавании, действии вибрации или холода предупреждается введением гептаминола или мефексамида. Признаки хронического утомления у людей, проявляющиеся в ухудшении умственной деятельности или в депрессии, довольно быстро снижались мефексамидом или центрофеноксином (ацефеном), причем не было отмечено признаков психомоторного возбуждения;

- препараты из группы психоэнергизаторов сравнительно малотоксичны, не обладают кумулятивной токсичностью.

Психоэнергизаторы в основном используются в целях фармакологического обеспечения подготовительного периода для поддержки оптимального состояния ЦНС, повышения психологической устойчивости и работоспособности. Некоторые из препаратов этой группы, учитывая, что они не относятся к допинговым, можно принимать во время соревнований и в восстановительный период (ацефен, милдронат, АТФ-ЛОНГ, кратал, кверцетин, триметазидин). Установлено, что прием сальбутиамина (энериона) спортсменами, специализирующимися в игровых (водное поло) и циклических (гребля академическая, лыжные гонки) видах спорта на учебно-тренировочном сборе в течение 1 мес из расчета 3 таблетки в день (по схеме 2 таблетки утром и 1 таблетка — днем) приводит к достоверному по сравнению с контрольной группой повышению показателей, характеризующих общую работоспособность. Спортивному врачу и тренеру следует помнить о том, что гептаминол внесен в класс S6 Списка запрещенных веществ и методов (2008), поэтому его применение во время соревнований запрещено.

Взаимозаменяемость препаратов этого ряда зависит от вида спорта и характера нагрузок при соревнованиях. Следует учесть, что препараты данной группы можно назначать комбинированно, учитывая преимущественное влияние на те или другие виды обмена.

#### **Формы выпуска препаратов**

Acerphenum — таблетки по 0,1 г

Demanolum — флаконы по 50; 100; 200 мл 20 %-го раствора

Mildronatum — капсулы по 0,25 г; ампулы по 1 мл 10 %-го раствора



Actoveginum — таблетки по 0,2 г; флаконы по 2; 5; 10 мл 4 %-го раствора

Nimodipinum — таблетки по 0,03 г; флаконы по 50 мл 0,02 %-го раствора

ATP-LONG — таблетки по 0,01; 0,02 г; ампулы по 1 и 2 мл 2 %-го раствора

Trimetazidinum — таблетки по 0,02 г; пролонгированные — по 0,035 г

Tiotriazolinum — таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го и 1 %-го раствора

Quercetinum (Corvutin) — таблетки по 0,02 г; гранулы по 2,0 г; флаконы лиофилизированного порошка для раствора по 0,5 г

Cratal — таблетки

Instenonum — таблетки

Neotonum — флаконы лиофилизированного порошка по 1,0 г

Mexidolum — таблетки по 0,125 г; ампулы по 2 мл 5 %-го раствора

Solcoseryl — ампулы по 2; 5; 10 мл 4,25 %-го раствора

## АНТИОКСИДАНТЫ

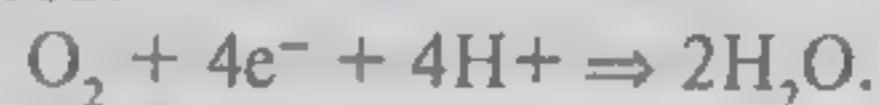
Препараты антиоксидантного действия — это лекарственные средства различного химического строения, тормозящие или блокирующие процессы свободнорадикального окисления и/или способствующие увеличению в организме уровня веществ с антиокислительным действием.

Термин “антиоксиданты” появился в 60-х годах XX в. благодаря исследованиям Б. Н. Тарусова (1954), Н. М. Эмануэля (1963). Б. Н. Тарусов установил роль липидов, особенно ненасыщенных жирных кислот, как одного из основных субстратов биохимических процессов, провел скрининг радиозащитного влияния цистеина, глутатиона, тиомочевины. Н. М. Эмануэль и его ученики не только определили механизм действия антиоксидантов, но также дали определение антиоксидантов как соединений, угнетающих развитие свободнорадикального окисления.

Причины активации пероксидного окисления липидов (ПОЛ) могут быть различными, к их числу относятся гипоксические состояния; воспалительные, неопластические или аллергические процессы; стресс любого генеза; атеросклероз, а также прием некоторых препаратов с прооксидантными свойствами (тетрациклинов, изониазида, парацетамола, аминазина, примаксина, адриамицина, рубомицина, препаратов железа, меди, ртути, свинца и др.) и проведение лечебных про-

цедур (кислородотерапии, гипербарической оксигенации, ультрафиолетового облучения) и др. В спортивной практике такими причинами могут быть чрезмерные физические нагрузки и состояния перетренированности, приводящие к истощению собственной антиоксидантной системы организма.

В организме человека в нормальных условиях 98—99 % молекулярного кислорода подвергается тетравалентному восстановлению в цитохромной системе без образования стабильных промежуточных продуктов:



Лишь 1—2 % общего количества потребляемого в организме кислорода подвергается одновалентному восстановлению с образованием активных форм кислорода (АФК), т. е. соединений, имеющих неспаренный электрон. Важно обратить внимание на то, что сам кислород является акцептором для  $\text{H}^+$  и превращается в АФК, поэтому при избытке кислорода в газовой смеси образование АФК существенно увеличивается. К АФК относят супероксидный анион ( $\text{O}_2^-$ ), пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), гидроксильный ион ( $\text{OH}^-$ ) и синглетный (атомарный) кислород ( $^1\text{O}_2$ ).

Основные источники АФК:

- нейтрофилы и другие фагоциты (моноциты, макрофаги, эозинофилы) в процессе активации их функционального состояния. Мембраны названных клеток содержат фермент НАДФ-оксидазу, который способен катализировать процесс восстановления молекулярного кислорода в супероксидный анион ( $\text{O}_2^-$ ), используя в качестве донора электрона НАДФ. В обычном состоянии этот фермент находится в неактивной форме, но при адгезии фагоцитирующих клеток к бактериям или другим поглощаемым субстратам происходит его активация. Образующийся супероксидный радикал переходит в фагосому, формирующуюся при инвагинации мембраны фагоцитирующей клетки, и воздействует на чужеродный объект;

- к образованию АФК приводит гипоксантин, накапливающийся при гипоксии и утилизируемый при реоксигенации. Следует подчеркнуть, что после гипоксии использование оксигенотерапии требует большой осторожности, так как при этом увеличивается образование АФК под влиянием ксантиноксидазы, которая катализирует реакции окисления гипоксантина в ксантин, а последний — в мочевую кислоту с образованием супероксидного радикала, который затем может превращаться в другие АФК. В большинстве клеток основная масса фермента присутствует в виде



НАД-зависимой ксантиндегидрогеназы, которая может превращаться в оксидазную форму путем специфического окисления сульфгидрильных групп белка или ограниченного протеолиза;

- это процессы образования метаболитов арахидоновой кислоты, в частности простагландинов  $G_2$  и  $H_2$  (эндопероксидов) и лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub> и др.), а также процессы образования катехоламинов, для которых АФК являются обязательными продуктами реакций;

- еще один источник АФК в организме — это аутоокисление гемоглобина до метгемоглобина с образованием супероксидного аниона;

- повышает количество АФК, в частности, их неферментативное образование в реакции Хабер-Вейса при взаимодействии супероксидного радикала с пероксидом водорода в присутствии ионов металла с переменной валентностью (железа или меди) или в реакции Фентона при взаимодействии пероксида водорода с двухвалентным железом. В обоих случаях образуется гидроксильный ион.

АФК могут повреждать структуру различных белков и ферментов, что нарушает биокаталитические процессы; оказывать влияние на генетический аппарат клетки, которое заключается в деструктурировании ДНК и нарушении ее синтеза. Однако одними из самых чувствительных к действию свободнорадикальных форм компонентов клетки являются входящие в состав фосфолипидов клеточных и субклеточных мембран ненасыщенные жирные кислоты. Взаимодействие свободных радикалов с полиненасыщенными жирными кислотами приводит к цепным реакциям, известным как реакции ПОЛ.

Следует еще раз подчеркнуть, что ограниченные процессы ПОЛ постоянно протекают во всех клетках в норме, являясь одним из способов их метаболической регуляции. Но чрезмерная активация ПОЛ приводит к модификации мембранных липидов, уменьшению текучести мембран и мембранного потенциала, к увеличению проницаемости мембран для различных ионов, в частности для  $Ca^{2+}$ , активирующего многие протеолитические и липолитические ферменты, что существенно нарушает функции клетки и даже может привести к ее гибели. Наконец, необходимо отметить, что образующиеся при ПОЛ гидропероксиды и продукты их распада обладают цитотоксичностью.

Для защиты клеток от повреждающего действия АФК в них существуют ферментные и неферментные системы инактивации АФК:

- супероксиддисмутаза (превращает  $O_2^-$  в  $H_2O_2$ );
- каталаза (превращает  $H_2O_2$  в  $H_2O$  и  $O_2$ );
- глутатионпероксидаза и другие типы пероксидаз (превращают  $H_2O_2$  в  $H_2O$  и  $O_2$ );
- аскорбиновая и мочевая кислоты (восстанавливают водорастворимые свободные радикалы);
- $\alpha$ -токоферол и  $\beta$ -каротин (связывают жирорастворимые свободные радикалы);
- мелатонин (связывает жир- и водорастворимые радикалы);
- хелатные агенты — трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин и альбумин (предотвращают катализ свободнорадикальных реакций с помощью металлов переменной валентности).

Итак, в организме человека имеются как системы генерации АФК, так и достаточно эффективные системы защиты интактных клеток от таких форм. В норме между этими системами существует равновесие, а при различных патологических состояниях происходит его смещение в сторону некомпенсированной продукции АФК. Сбалансировать нарушенное равновесие можно с помощью антиоксидантов, которые могут непосредственно взаимодействовать с АФК, устранять ионы железа и меди, активирующие свободнорадикальные реакции, изменять структуру мембран, ограничивая доступность полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для окислителей, повышать активность антиоксидантных эндогенных ферментов и т. д.

Существуют различные классификации антиоксидантов.

Классификация антиоксидантов, являющихся по происхождению лекарственными препаратами:

1. Субстраты свободнорадикального окисления — препараты ненасыщенных жирных кислот.
2. Препараты аминокислот, белков, нуклеиновых кислот и их производных, которые реагируют с продуктами свободнорадикального окисления.
3. Биоантиоксиданты — препараты витаминов, гормонов, флавоноидов.
4. Модуляторы свободнорадикального окисления — препараты, содержащие микроэлементы.

Классификация антиоксидантов по механизму действия:

1. Антирадикальные ингибиторы — препараты, содержащие полифенолы и др.
2. Препараты антиоксидантов, которые разрушают пероксиды — серосодержащие соединения и др.
3. Препараты, связывающие катализаторы свободнорадикальных процессов — ионы металлов переменной валентности.



4. Лекарственные препараты, которые инактивируют синглетный кислород — витаминные препараты (токоферолы, каротиноиды и др.).

**Фармакокинетика** большинства препаратов рассмотрена в соответствующих разделах.

**Фармакодинамика.** Основные аспекты механизма действия для всех антиоксидантных средств:

1. Прямое взаимодействие со свободными радикалами кислорода.

2. Связывание ионов железа и меди, катализирующих свободнорадикальные реакции.

3. Изменение структуры клеточной мембраны (препятствие взаимодействию окислителей с субстратами).

4. Повышение активности эндогенных антиоксидантных систем (глутатионредуктазы, каталазы, супероксиддисмутаза).

Основные препараты ненасыщенных жирных кислот — это препараты, содержащие  $\omega$ -3-глицериды: эпадол, рыбий жир, теком, витрум кардио, омакор (имеет в составе также токоферол). К основным  $\omega$ -3-полиненасыщенным жирным кислотам относят эйкозопентаеновую и декозгексановую кислоты, при введении которых извне восстанавливается их нормальное соотношение в организме, ингибируется высвобождение арахидоновой кислоты, снижается уровень триацилглицеролов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, холестерина, повышается уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности.

В связи со снижением содержания арахидоновой кислоты уменьшается уровень тромбоксана  $A_2$  в тромбоцитах и вязкость крови, что способствует снижению уровня факторов свертывания крови и интенсификации процессов фибринолиза. Падает также уровень тканевого плазминогена (PAI-I), повышается пластичность эритроцитарных мембран, улучшаются реологические свойства крови в целом.

**Эссенциале** — комплексный препарат, содержащий кроме фосфолипидов комплекс витаминов с антиоксидантными (токоферол, цианокобаламин) и антигипоксантами свойствами (тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин). Фосфолипиды определяют мембраностабилизацию и антиоксидантные свойства, витаминные препараты потенцируют действие, стимулируют окислительное декарбоксилирование, активность транскетолазы и других ферментов. В состав препарата эссел-форте входят эссенциальные липиды с витаминами.

**Липин** (препарат лецитина) является антиоксидантом и антигипоксантом, восстанавливает функциональную активность эндотелия, поддерживает антиоксидантные системы организма, обладает мембранопротекторным, иммуномодулирующим действием, положительно влияет на легочную вентиляцию, синтез сурфактанта.

Антиоксидантные свойства выражены у препаратов кислоты тиоктовой — **берлитиона** и **эспа-липона**. Тиоктовая кислота — это витаминоподобное вещество, которое эндогенно образуется в организме и участвует в окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот как кофермент. При гипергликемии препараты кислоты тиоктовой могут снижать уровень глюкозы в крови, обладают также гиполипидемическим антиоксидантным эффектом.

Препараты аминокислот, нуклеиновых кислот, пептидов и их производных могут использоваться как монопрепараты, а также как комплексы; некоторые из них получают путем синтеза, другие представляют собой вытяжки органов или гидролизаты крови. Препараты аминокислот, нуклеиновых кислот и их производных стали применять в 50—60-х годах прошлого столетия. Из препаратов аминокислот следует отметить кислоту глутаминовую — препарат, который наравне с нейромедиаторным эффектом, активацией синтеза ацетилхолина, стимуляцией окислительно-восстановительных и энергопродуцирующих процессов, способностью обезвреживать и выводить аммиак обладает определенным антиоксидантным влиянием, что также определяет его антигипоксантами свойства.

**Глутаргин** (кислота глутаминовая + L-аргинин) обладает антиоксидантной, антигипоксической, мембраностабилизирующей, кардио- и гепатопротекторной активностью, оказывает гипотонический эффект. Кораргин (рибоксин + L-аргинин) также является антигипоксантом, антиоксидантом, кардиопротектором, входящий в состав препарата L-аргинин активирует NO-синтазу.

Препараты кислоты аспарагиновой — **аспаркам** и **панангин** (калия, магния аспарагинат) повышают содержание ионов  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  в клетке, восполняют дефицит аспарагиновой кислоты, стимулируют окислительное фосфорилирование и образование АТФ, улучшают тонус скелетных мышц и моторику пищеварительного тракта путем облегчения высвобождения ацетилхолина; обладают некоторым антиоксидантным эффектом.



Аминокислота **таурин** (монопрепарат дибикор и в составе препарата кратал) обладает кардиопротекторным, стресс-протективным, гипогликемическим, нейромедиаторным действием, регулирует высвобождение ГАМК, адреналина, пролактина. Таурин защищает легочную ткань от повреждения раздражающими веществами, является сильным антиоксидантом.

**Ацетицистеин** не только обладает отхаркивающим, пневмопротекторным, кардиопротекторным, дезинтоксикационным действием, но также является мощным антиоксидантом.

**Церебролизин** (освобожденный от белка гидролизат вещества мозга свиньи), содержащий комплекс пептидов и аминокислоты, снижает содержание лактата в тканях головного мозга, стабилизирует мембраны клеток, поддерживает гомеостаз кальция, уменьшает нейротоксический эффект возбуждающих аминокислот (глутамата), регулирует мозговое кровообращение, является мощным антиоксидантом.

**Цереброкурин**, содержащий аминокислоты, пептиды и низкомолекулярные продукты протеолиза, обладает значительным энергопродуцирующим, белоксинтезирующим, антиоксидантным эффектом, поэтому оказывает нейро-кардио-гепатопротекторное, ноотропное действие, регулирует мозговое кровообращение, эмоционально-мнестические функции.

Специфические фармакологические свойства **карнитина** освещены в соответствующем разделе. Препарат нормализует жировой обмен, ограничивает окисление липидов, тормозя образование гидропероксидов, жирных кислот, обладает мембранопротекторным эффектом, является компонентом препарата **кардонат**.

**Натрия нуклеинат** характеризуется иммуномодулирующим и лейкопоэтическим эффектом, является антиоксидантом.

**Актовегин** — высокоочищенный гемодиализат крови, содержащий олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена. Препарат повышает обмен высокоэнергетических фосфатов, усиливает окислительное фосфорилирование, повышает активность щелочной фосфатазы, приток калия и распад продуктов анаэробного гликолиза, проявляет антиоксидантное и антигипоксантажное действие.

Из некоферментных витаминных препаратов, обладающих одновременно выраженными антиоксидантными и антигипоксантажными эффектами, следует отметить **коэнзим Q<sub>10</sub>**, препарат **инозина** (рибоксин), обладающий энергостимулирующим

и антиоксидантным действием, **кораргин** (содержащий инозин и L-аргинин), который стимулирует энергетический и пластический обмен, обладает антиангинальным, противоишемическим действием.

**Энергостим** — комбинированный препарат, содержащий, кроме инозина, никотинамиддинуклеотид (НАД) — кофермент дегидрогеназ гликолиза и цикла Кребса; цитохром С — фермент цепи переноса электронов, с которым в митохондриях через окислительное фосфорилирование сопряжен синтез АТФ. За счет комбинированного состава энергостим по механизму фармакологического воздействия на органы и ткани оказывает взаимодополняющий антигипоксантажный и антиоксидантный эффект.

Препараты витаминов с выраженными антиоксидантными свойствами относятся как к водорастворимым, так и к жирорастворимым лекарственным средствам. Из жирорастворимых препаратов наибольшим антиоксидантным потенциалом обладают токоферол, ретинол и его провитамин — каротин и другие препараты, содержащие каротиноиды (например, масло облепихи). Из препаратов водорастворимых витаминов наибольшее антиоксидантное действие отмечено у кислоты аскорбиновой, кислоты никотиновой и никотинамида, цианокобаламина, витамина Р (в виде рутина, кверцетина), которые описаны в отдельном разделе.

**Витам** представляет собой комплекс препаратов витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>) и микроэлементов (Fe<sup>3+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>), а также содержит кислоту мефенамовую. Витам повышает способность организма к выполнению интенсивных физических нагрузок, обладает антистрессовым, радиопротекторным, гемопоэтическим, гепато- и кардиопротекторным эффектом.

**Кардонат** содержит карнитина хлорид, пиридоксаль фосфат, кокарбоксилазы хлорид, лизина гидрохлорид. Эти компоненты участвуют в β-окислении жирных кислот до ацетилкоэнзима А. Препарат активизирует процессы ассимиляции и роста, обладает анаболической кардио-, гепато-нейропротекторной активностью, значительно повышает умственную и физическую работоспособность.

**Кверцетин**, **корвитин**, **липофлакон** обладают антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами. Препараты снижают выработку цитотоксического супероксид-аниона и нормализуют активацию субпопуляционного состава лимфоцитов. Обладают капилляростабилизирующим



эффектом, модулируют активность ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклофосфогеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и принимающих участие в синтезе оксида азота, протеиназ. Кверцетин и подобные препараты осуществляют противовоспалительное действие путем ингибирования 5-липооксигеназы и торможения синтеза лейкотриенов LTC<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub>. Препараты угнетают процессы тромбогенеза, так как предотвращают повышение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и их агрегацию.

Из лекарственных средств, содержащих флавоноиды, следует отметить препараты боярышника (настойка, жидкий экстракт, кардиоплант), пустырника (настойка), эхинацеи пурпурной (настойка, жидкий экстракт, эхинацея-ратиофарм), родиолы розовой (настойка, жидкий экстракт) и др. Плоды боярышника, кроме биофлавоноидов, содержат холин, ацетилхолин, дубильные вещества, фитостерины, тритерпеновые кислоты и др., что объясняет кардиопротекторное и антиаритмическое действие без снижения сократимости миокарда. У боярышника выражено антиоксидантное, антирадикальное действие. Подобный эффект характерен для большинства перечисленных препаратов, которые, кроме того, оказывают гепатопротекторное и иммуномодулирующее влияние. Выражено антиоксидантное действие и у масла облепихи, содержащего ненасыщенные жирные кислоты, токоферол, а также у отечественных фитопрепаратов в каплях (кардиофит, кардиотон, идистон).

Следует отметить, что антиоксидантными свойствами обладают, благодаря биофлавоноидам, также гепатопротекторы — легалон, силибинин, карсил (дарсил), гепабене, гепатофальк и др.

Антиоксидантная активность наиболее выражена у микроэлементов — селена, цинка, молибдена, никеля, вольфрама. Селен — компонент глутатионпероксидазы, уменьшает образование гидропероксидов. Он наиболее эффективен при использовании в комплексе с биологическими лигандами, с транспортерами микроэлементов, поэтому часто применяется в поливитаминных комплексах (триовит, витамакс, центрум, олигогал и др.). Цинк входит в состав препаратов цинктерал, витам и др. В связи с тем что цинк является составляющей более 70 металлоферментов, он способствует физическому и психическому развитию, обладает иммуномодулирующими свойствами.

Из синтетических препаратов следует отметить **димефосфон**, который повышает активность антиоксидантной системы крови и, в частности, окислительно-восстановительной системы глутатиона путем противодействия окислению его тиоловой группы. Димефосфон оказывает выраженное иммуномодулирующее влияние.

Антиоксидантное действие **унитиола** проявляется благодаря сульфгидрильным группам, которые вступают в реакции окисления и тем самым предохраняют сульфгидрильные группы других биологически активных веществ, например глутатиона.

**Тиотриазолин** угнетает пероксидное окисление липидов, активирует антиоксидантные системы в жизненно важных органах, в том числе в ишемизированных участках миокарда, активирует анаэробный гликолиз, уменьшает угнетение процессов окисления в цикле Кребса, сохраняет резервы АТФ. У препарата выражено кардио-, гепато-, нейропротекторное действие, мембраностабилизирующий, противоишемический, иммуномодулирующий эффект. Тиотриазолин предупреждает повреждение и гибель гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации печени, распространность некроза ее клеток, активирует процессы репарации гепатоцитов и нормализует в них белковый, углеводный, липидный, пигментный обмен. Препарат снижает чувствительность миокарда к катехоламинам, препятствует прогрессированию угнетения сократительной активности сердца, стабилизирует и уменьшает размеры зоны некроза и ишемии миокарда, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы.

**Показания к применению:** как дополнительные средства коррекции гипертриацилглицеролемии, гиперлипидемии, гиперхолестеролемии и лечения атеросклероза, ИБС и воспалительных заболеваний легких, а также могут применяться в целях профилактики тромбоэмболических осложнений.

Эссенциале используют в кардио- и гепатологии, пульмонологии, офтальмологии, акушерстве.

Берлитион применяют при диабетической нейропатии, эспалипон, кроме того, как гепатопротектор, гиполлипидемическое средство и детоксикант при интоксикациях ксенобиотиками.

В медицинской практике кислота глутаминовая показана при эпилепсии, психозах, реактивных депрессиях, психическом истощении.

Аспаркам, панангин назначают при стенокардии, кардиосклерозе, миокардиодистрофии, аритмиях, сопровождающихся гипокалиемией.



Дибикор рекомендуют в комплексном лечении сердечно-сосудистой недостаточности, сахарного диабета.

Кратал применяют при вегетоневрозах, вегето-сосудистой дистонии, при пострадиационном синдроме, в комплексном лечении хронической сердечно-сосудистой недостаточности.

Ацетилцистеин показан, в основном, при лечении заболеваний верхних дыхательных путей, при интоксикации парацетамолом и сердечными гликозидами.

Церебролизин назначают при ишемических поражениях мозга (инсульт), цереброваскулярной, в том числе органической патологии (болезнь Альцгеймера, деменции), эндогенной депрессии.

Цереброкурин применяют при заболеваниях, характеризующихся нарушением функции ЦНС, в том числе как вспомогательное средство после нейрохирургических реконструктивных операций. Показан также в офтальмологии, в основном при заболеваниях, связанных с органическими нарушениями (сенильная макулодистрофия, диабетическая ретинопатия и др.).

Натрия нуклеинат используют при иммунодефицитных состояниях, дистрофиях, лейкопениях.

Актовегин показан при органических поражениях ЦНС, глаз, для ускорения регенерации кожи и слизистых оболочек (ожоги, раны).

Препараты боярышника применяются при функциональных нарушениях сердечной деятельности, пустырника — также как седативное средство, эхинацеи и родиолы — в качестве иммуномодуляторов и средств общетонизирующего действия. Масло облепихи используют при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гепатитах, простатитах.

Препараты витаминов широко используются в клинической практике.

Препараты, содержащие микроэлементы цинк и селен, показаны, в основном, при иммунодефицитных состояниях.

Тиотриазолин назначают при хроническом гепатите различной этиологии, циррозе печени, ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения и покоя, постинфарктном кардиосклерозе, нарушениях ритма сердца).

Комплексные фитопрепараты в каплях (кардиофит, кардиотон, идистон) применяют при нейроциркуляторной дистонии.

**Побочные эффекты:** препараты ненасыщенных жирных кислот (эссенциале, липин, берлитион, эскалипон) могут вызывать явления гиперчувствительности, диспепсические расстройства в виде отрыжки, тошноты, изжоги, диареи.

Кислота глутаминовая может повышать возбудимость, вызывать рвоту, диарею, развитие анемии, лейкопению.

При приеме внутрь аспаркама возможно появление чувства жжения, гиперкалиемия, гипермагниемия, которые характеризуются диспепсическими расстройствами, гиперемией лица, гипотензией, гипорефлексией, парестезией, нервно-мышечной блокадой.

Таурин и кратал могут вызвать аллергические реакции, диспепсические расстройства.

Побочные эффекты ацетилцистеина проявляются, в основном, в виде диспепсических расстройств, головной боли, шума в ушах, стоматита, аллергических реакций, гипотензий, тахикардии.

Церебролизин может вызвать незначительное повышение температуры, проявление индивидуальной гиперчувствительности, цереброкурин — явления гиперчувствительности.

Натрия нуклеинат может привести к диспепсическим расстройствам, аллергическим реакциям.

Побочные эффекты актовегина — изредка аллергические реакции.

Использование фитопрепаратов, содержащих биофлавоноиды, может приводить к появлению аллергических реакций и диспепсических расстройств.

Побочные эффекты препаратов, содержащих витамины (кверцетина, корвитина, липофлавона, тиотриазолина) и микроэлементы, характеризуются, в основном, аллергическими реакциями, проявлением гиперчувствительности. Соединения цинка, селена в комплексных препаратах редко вызывают диспепсические и аллергические явления. Комплексный препарат витам может вызвать образование конкрементов, подобное действие отмечено у кислоты аскорбиновой.

#### **Критерии оценки эффективности**

##### **и безопасности применения антиоксидантов**

**Лабораторные:** определение с помощью методов УФ-спектрофотометрии и спектрофотометрии активности процессов ПОЛ по содержанию диеновых и триеновых конъюгатов, а также оснований Шиффа и малонового диальдегида; определение по методу индуцированной хемилюминесценции свободнорадикальной интенсивности и S-светосуммы; последняя отображает общую антиоксидантную активность, которую можно также определить и с помощью пероксидного гемолиза эритроцитов; определение уровня субстратов ПОЛ — общих липидов и двойных связей; а также активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, содержания восстановленного глутатиона,



церулоплазмина, витамина Е и других эндогенных антиоксидантов, содержащихся в плазме крови и эритроцитах человека; оценка общепринятых биохимических и гематологических показателей;

*клинические:* оценка динамики состояния пациента (в спортивной медицине — спортсмена) и нежелательных реакций на препараты.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Одной из причин снижения работоспособности спортсменов является образование свободных радикалов, что особенно ярко проявляется в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости. Свободные радикалы в виде гидропероксидов ненасыщенных жирных кислот оказывают токсическое действие на биологические мембраны, нарушая их функциональное состояние. Это приводит к нарушению энергетического метаболизма и проницаемости мембран работающих мышечных клеток и, опосредованно, к снижению физической работоспособности, что требует фармакологической коррекции с помощью антиоксидантов, способствующих повышению двигательной активности человека.

Показанием к назначению антиоксидантов в спортивной медицине является обязательное включение в комплекс мероприятий в подготовительный и восстановительный период в связи с тем, что свободнорадикальные процессы интенсифицируются при физических нагрузках во всех органах и тканях не только в клеточных мембранах, но и в цитозоле, внеклеточном окружении.

Взаимозаменяемость антиоксидантных препаратов зависит от диагностического определения нарушений метаболизма и функций органов. Эта группа препаратов дополняет базовые лекарственные средства основной спортивной фармакологии. Антиоксиданты дифференцированно восстанавливают (пополняют) пул основных антиоксидантных веществ в организме, которые интенсивно расходуются при повышенных нагрузках.

#### **Формы выпуска препаратов**

*Retinoli acetat* — капсулы по 0,2 г 0,568 или 5,68 %-го раствора (3300; 5000; 33 000 МЕ); 3,44 и 8,6 %-го раствора (в 1 мл 100 000 и 250 000 МЕ; в 1 капле 5000 и 12 500 МЕ соответственно), в ампулах по 1 мл (содержит 25 000; 50 000 и 100 000 МК)

*Tocopheroli acetat* — флаконы по 20 мл 5; 10; 30 %-го масляного раствора; ампулы по 1 мл 5; 10 и 30 %-го масляного раствора

*Aevitum* — капсулы по 0,2 г (0,035 г ретинола ацетата и 0,1 г токоферола ацетата)

*Acidum ascorbinicum* — порошки, таблетки по 0,05 и 0,1 г; по 0,25 г для детей; по 0,02 г вместе с глюкозой; комплексные таблетки “Аскорутин”; ампулы по 1 и 2 мл 10 %-го раствора и по 1, 2 и 5 мл 10 %-го раствора

*Rutinum* — порошки, таблетки по 0,02 г

*Ascorutinum* — таблетки

*Galascorbinum* — таблетки по 0,5 г

*Vetoronum* — раствор во флаконах по 20; 50 и 60 мл

*Acidum lipoicum* — таблетки по 0,012 и 0,025 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

*Berlition*, *Thiogamma*, *Thioctacid*, *Espa-Lipon* — капсулы по 0,3 г; таблетки по 0,2; 0,3 и 0,6 г; растворы для инъекций 2,5 и 3 %-й

*Epadolum* — капсулы по 0,5 г

*Oleum jecoris* — флаконы по 50; 100; 150; 200; 250 мл

*Essentiale forte N* — капсулы по 0,3 г

*Lipinum* — порошки во флаконах по 0,5 г

*Acidum glutaminicum* — таблетки по 0,25 г

*Actoveginum* — таблетки по 0,2 г

*Dibicorum* — таблетки по 0,25 и 0,5 г

*Cratal* — таблетки

*Asparkam* — таблетки; ампулы по 5 мл

*Zincteral* — таблетки по 0,124 г

*Vitam* — капсулы

*Cardioplant* — таблетки по 0,08 г

*Cardonat* — капсулы

## **АНТИГИПОКСАНТЫ**

К этой группе относятся лекарственные средства, повышающие устойчивость организма к кислородной недостаточности.

Причины генерализованной гипоксии разделяют на экзогенные (“горная” болезнь, нахождение в замкнутом пространстве, неисправность аппарата искусственной вентиляции легких и т. п.) и эндогенные (пневмония, пневмоторакс, бронхоспазм, сердечно-сосудистая недостаточность, анемия, отравление тяжелыми металлами, цианидами, тироксином, грамицидином, динитрофенолом и др.).

К локальной кислородной недостаточности (ишемия мозга, миокарда, конечностей) приводят местный спазм сосудов, атеросклероз, нарушения кровоснабжения, вызванные тромбом или эмболом, чрезмерное напряжение определенных групп мышц и т. п.



При любой гипоксии первично развивается угнетение энергетического обмена, которое проявляется уменьшением содержания креатинфосфата (особенно в головном мозге) и АТФ при одновременном увеличении содержания аденозинди- и аденозинмонофосфорных кислот, а также неорганического фосфата. Это приводит к нарушениям мембранного транспорта, процессов биосинтеза и других функций клетки, а также к внутриклеточному лактоацидозу, увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция и активации ПОЛ.

Процесс окислительного фосфорилирования осуществляется в митохондриях в три этапа: на первом донаторами  $H^+$  (электронов и протонов) являются окисляемые субстраты цикла Кребса и пентозного цикла (сукцинат, пируват, глутамат и др.), в качестве акцепторов выступают НАД-зависимые дегидрогеназы.

При гипоксии функционирование этого этапа нарушается в первую очередь, кроме того, начинает усиленно образовываться ацетальдегид, молекулы которого обладают электрофильным атомом карбонильной группы, содержащим избыточное количество электронов. Ацетальдегид взаимодействует со спиртами, тиолами и аминами с образованием полуацеталей, полукеталей и карбиноламинов. Вследствие этого нарушаются структура и функция клеточных и субклеточных мембран, в частности митохондриальных, хроматина и медиаторных систем (в настоящее время для связывания ацетальдегида и его дальнейшего окисления начали применять такие препараты, как глицин, лимонтар или медихронал; в состав лимонтара входят янтарная и лимонная кислоты, а медихронал состоит из фумаровой кислоты, глицина и глюкозы). При выраженной гипоксии и существенном накоплении ацетальдегида происходит его взаимодействие с убихиноном (восстановленная форма коэнзима Q), что приводит к повреждению и второго этапа дыхательной цепи.

На втором этапе тканевого дыхания передача  $H^+$  от НАДН осуществляется на флавопротеины, сукцинатдегидрогеназу, а затем на коэнзим  $Q_{10}$  и цитохром b. Важно подчеркнуть, что система ферментов второго этапа может принимать  $H^+$  непосредственно от окисляемых субстратов, главным из которых является сукцинат, через флавопротеины 2—4. Поэтому при гипоксии происходит усиленное образование сукцината так называемыми короткими путями: из аспартата, глутамата,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и аланина.

Наконец, на третьем этапе процесса окислительного фосфорилирования  $H^+$  поступает в систему цитохромов C и далее на кислород. В результате этих реакций образуются вода и углекислый газ.

Выполнение практически всех видов спортивных упражнений связано с возникновением гипоксии как в работающих мышцах и мозге, так и в других органах. Условно все упражнения можно разделить на четыре вида в зависимости от скорости развивающейся тканевой гипоксии, которая может быть скрытой (латентной), компенсированной, выраженной гипоксией с наступающей декомпенсацией и декомпенсированной тканевой гипоксией. Гипоксическая нагрузка возникает в тех мышцах, которые выполняют большую работу; она и является причиной резкого утомления. Резко выраженная гипоксия может быть причиной нарушения энергетического обмена, проницаемости мембран, а также приводить к другим изменениям в организме спортсменов, что сопровождается снижением работоспособности. Профилактическое применение антигипоксантов может рассматриваться в качестве средства восстанавливающей терапии.

В современной фармакологии существуют различные классификации антигипоксантов.

#### Классификация на основании происхождения и направленности действия

##### 1. Антигипоксанты прямого (специфического) действия

1.1. Производные гуанилтиомочевина — амтизол.

1.2. Полифенолы — олифен, кверцетин, корвитин, липофлавон.

1.3. Препараты, улучшающие энергоснабжение, уменьшающие выраженность гипоксии — триметазидин (предуктал), милдронат, левокарнитин (элькар), магнерот, таурин (дибикор).

1.4. Ферменты и коферменты дыхательной цепи переноса электронов — цитохром C, убихинон (коэнзим Q), энергостим.

1.5. Производные янтарной кислоты — мексидол, мексикор, лимонтар, реамберин, янтарин.

1.6. Препараты, способствующие образованию янтарной кислоты — кислота глутаминовая, аспаркам (панангин).

1.7. Субстраты для утилизации по альтернативным метаболическим путям — АТФ, АТФ-ЛОНГ, креатинфосфат (неотон).

1.8. Производные ГАМК — натрия оксипутират, фенибут (ноофен), пантогам, аминалон, пикамилон.



1.9. Витаминные препараты — витамины Е (токоферола ацетат), С (кислота аскорбиновая), РР (никотинамид), а также витамины группы В (рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид).

1.10. Невитаминные кофакторы — карнитин, рибоксин, калия и магния оротат, липоевая кислота, липамид.

1.11. Препараты фосфатидилхолина — липин, лецитин.

1.12. Антиоксиданты — церулоплазмин, цереброкурин, препараты селена, тиотриазолин, мелатонин, карнозин, солкосерил, актовегин.

2. Антигипоксанты непрямого действия

2.1. Периферические вазодилататоры — пентоксифиллин, винпоцетин, оксибрал и др.

2.2. Антагонисты кальция — циннаризин, флунаризин.

2.3.  $\beta$ -Адреноблокаторы — пропранолол, метопролол, бетаксолол;  $\alpha$ ,  $\beta$ -адреноблокатор — карведилол.

Антигипоксанты прямого действия непосредственно влияют на течение энергетических процессов в клетке, активируя аэробное окисление, а также анаэробный гликолиз, усиливая утилизацию лактата и пирувата, активируя ферменты биологического окисления. Они также восстанавливают транспорт электронов в дыхательной цепи, стимулируют альтернативные пути метаболизма, у большинства препаратов выявлены также антиоксидантные свойства.

Антигипоксанты непрямого действия влияют на внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы косвенно, облегчая переход кислорода из крови в ткани, улучшая кровоснабжение тканей или замедляя скорость протекания метаболических процессов.

Первыми антигипоксантами стали производные гуанилтиомочевина — гутимин и тримин, которые в настоящее время не применяют.

**Фармакокинетика.** Амтизол (в Украине не зарегистрирован) быстро поступает в системы и органы при внутривенном капельном введении на растворе глюкозы, внутримышечном введении и приеме внутрь.

Большинство препаратов полифенолов (кверцетин и др.) хорошо всасываются при приеме внутрь. Препарат олифен при внутривенном капельном введении в 5 %-м растворе глюкозы быстро поступает в органы и ткани.

Кверцетин также быстро всасывается при пероральном введении и поступает в органы при внутривенном применении в виде препарата корвитина, при этом концентрация его в крови

быстро повышается. После биотрансформации в печени один из активных метаболитов — халкон, обуславливающий продолжительное действие кверцетина, экскретируется преимущественно с мочой.

После внутривенного введения липин как липосомальная композиция циркулирует в крови около 2 ч. Максимальное накопление препарата отмечается в печени и селезенке (до 20 %), которое достигается спустя 5 мин после введения и сохраняется в течение 3—5 ч. Выводится с мочой и калом.

**Мексидол** (по химической структуре — 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) при пероральном применении быстро абсорбируется, переходит в органы и ткани. При внутримышечном введении определяется в плазме крови в течение 4 ч после введения. Максимальная концентрация составляет 3,5—4 мкг·мл<sup>-1</sup> при введении в дозе 400—500 мг. Мексидол быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Препарат метаболизируется в печени и выводится из организма с мочой, в основном в виде глюкуроновых конъюгатов, в незначительных количествах — в неизмененном виде.

**Мексикор** (оксиметилэтилпиридина сукцинат, или 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) при внутривенном введении в течение 30—90 мин распределяется в органах и тканях. Максимальная концентрация в плазме при внутримышечном введении достигается через 30—40 мин, составляя 2,5—3 мкг·мл<sup>-1</sup>. Определяется в плазме крови на протяжении 4—9 ч. Мексикор метаболизируется в печени путем глюкуронирования с образованием фосфат-3-оксипиридина, глюкуронконъюгатов и других соединений. Некоторые метаболиты мексикора фармакологически активны. Мексикор быстро выводится с мочой в основном в виде конъюгатов, лишь незначительная часть — в неизмененном виде. Фармакокинетические профили при однократном и курсовом введении достоверно не отличаются.

Эффект реамберина при внутривенном введении развивается по мере поступления препарата в кровь и сохраняется от 3 до 12 ч в зависимости от функционального состояния почек и скорости кровотока.

**Лимонгар**, содержащий янтарную и лимонную кислоты, хорошо всасывается, полностью метаболизируется до воды и углекислого газа, выводится с мочой. Действие препарата проявляется уже через 10—12 мин после приема внутрь.



Препараты **убихинона** быстро поступают в органы и ткани, убихинон композитум хорошо всасывается, выводится с мочой.

Препараты **цитохрома С** при внутримышечном, внутривенном капельном введении быстрее, пероральном — медленнее (препарат цито-мак) создают необходимую концентрацию в крови, экскретируют преимущественно с мочой.

**Церулоплазмин** при внутривенном введении быстро поступает в органы и ткани, катаболизируется в гепатоцитах, экскретирует с мочой.

**Кислота глутаминовая** хорошо всасывается в пищеварительном канале и быстро проникает из крови через гематоэнцефалический барьер в мембраны клеток головного мозга, далее утилизируется в процессе метаболизма, около 4—7 % препарата выводится почками в неизмененном виде.

**Кислота аспарагиновая** также быстро поступает в органы и ткани. Аспарагинат является переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению в клеточное пространство. Сам аспарагинат включается в процессы метаболизма.

**Карнитин** и другие компоненты препарата **кардоната** (пиридоксальфосфат, лизина гидрохлорид, кокарбоксилазы хлорид, кобамамид) после приема внутрь быстро абсорбируются из пищеварительного канала. Биодоступность кардоната и его составляющих — около 80 %, а максимальная концентрация их в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема. Метаболизируются компоненты препарата с образованием метаболитов, которые выделяются почками. Период полувыведения при приеме внутрь в зависимости от дозы составляет 3—6 ч.

**Солкосерил** (депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят) быстро поступает в органы и ткани, действие его наступает через 20 мин и сохраняется на протяжении 3 ч при внутривенном и внутримышечном введении.

Хорошо и полностью всасывается **мелатонин** (препарат нейrogормона эпифиза), подвергаясь преимущественному метаболизму при первом прохождении через печень. Биодоступность его не превышает 30—50 %. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, может накапливаться в жировых тканях. Мелатонин биотрансформируется и экскретируется с мочой в виде 6-сульфаоксимелатонина и неизмененного мелатонина (0,1 %).

**Фармакодинамика.** **Амтизол**, как и применявшиеся ранее производные гуанилтиомочевины (гутимин, тримин) способствует поступлению глюкозы в клетки различных органов и тканей.

Препарат повышает активность гексокиназы и малатдегидрогеназы, способствует использованию лактата и пирувата и устраняет избыток ионов водорода в цитозоле клеток. При этом ускоряется перенос электронов. Препарат способствует увеличению синтеза АТФ, снижает потребление кислорода, тормозит процессы липолиза, поддерживая нормальную структуру клеточных и субклеточных мембран, способствует диссоциации гемоглобина, обеспечивая лучшую доставку кислорода тканям.

**Олифен** — натриевая соль поли-(-2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфокислоты — обладает выраженными электроноакцепторными свойствами, что обусловлено его полифенольной структурой, поэтому препарат обладает активирующим влиянием на дыхательную цепь митохондрий, способствует сохранению пула активного глутатиона при интенсивном расходовании в пероксидазной реакции. Глутатион играет важную роль в поддержании функциональной активности и целостности клеточных и субклеточных мембран и является одним из важнейших эндогенных антиоксидантов.

Антигипоксическое действие **кверцетина** связано с его антиоксидантными свойствами, так как нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза также лежит в основе гипоксического синдрома.

Основными антигипоксантами средствами являются две группы препаратов, которые увеличивают резистентность клетки к дефициту кислорода. Восстановление функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии осуществляют препараты полифенолов (производные хинонов). Кроме того, восстановление функции дыхательной цепи на этих стадиях гипоксии могут осуществлять препараты, активирующие альтернативные НАДН-оксидазному пути окисления. Компенсаторным метаболическим путем образования АТФ является сукцинатоксидазное окисление. Однако сама янтарная кислота плохо проникает через клеточные мембраны, поэтому обычно используют ее производные (мексидол, мексикор) либо предшественники (кислота глутаминовая, кислота аспарагиновая). Мексидол является активным антигипоксантом в первую очередь также благодаря антиоксидантной активности. Вместе с тем в условиях гипоксии препарат вызывает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и уменьшает угнетение окислительных процессов в цикле Кребса с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацией клеточных мембран.



**Реамберин**, включающий N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, натрия хлорид, калия хлорид и магния хлорид, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза. Препарат снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, увеличивает внутриклеточное накопление макроэргических соединений — АТФ, креатинфосфата, активирует антиоксидантную систему ферментов и ингибирует процесс ПОЛ в ишемизированных органах, оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; стимулирует репаративные процессы в миокарде и печени.

Антигипоксическое действие **лимонгара** проявляется в результате общеметаболического, антиоксидантного действия, стимуляции окислительно-восстановительных процессов, усиления синтеза АТФ, повышения аппетита и стимуляции желудочной секреции.

**Церулоплазмин** — многофункциональный медьсодержащий белок  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции сыворотки крови. Его активность как лекарственного средства определяется участием в синтезе цитохром-С-оксидазы, повышением активности супероксидтрансмутаза и некоторых других ферментов. Церулоплазмин участвует в транспорте меди и окислении железа, в метаболизме катехоламинов и регуляции их функции. Благодаря поддержанию окислительного гомеостаза препарат оказывает антигипоксическое действие, обладает выраженным мембранопротекторным и детоксикационным эффектом.

**Убихинон** — жирорастворимый кофермент, обладающий антиоксидантной активностью. Участвует в митохондриальной передаче транспорта электронов в качестве одного из компонентов и кофермента, входящих в цепь сукцинат-Q, НАД-Q-редуктазных, цитохром-С-Q-оксидазных систем. В результате полного цикла окисления-восстановления убихинона в дыхательной цепи митохондрий совершается одновременный перенос двух протонов и двух электронов с внутренней поверхности мембраны на внешнюю с последующим обратимым транспортом электронов с внешней поверхности. В процессе окислительно-восстановительных реакций убихинон взаимодействует с несколькими ферментными системами, что обеспечивает его восстановление. Это НАДН, сукцинатдегидрогеназная система и коэнзим Q-H-цитохром-С редуктазная система.

**Цитохром-С** (цитомак) — ферментный препарат, который осуществляет перенос электронов

на одном из последних этапов дыхательной цепи, тем самым активизирует ее, снижая выраженность гипоксии.

Выраженные антигипоксические свойства проявляет комбинированный препарат **энергостим**, представляющий собой сбалансированный комплекс биологически активных веществ — никотинамидадениндинуклеотид (НАД), цитохром С и рибоксин, участвующих в энергетическом обмене клеток. Препарат восполняет характерный для гипоксии клеток дефицит важнейших для биоэнергетики клеток метаболитов — дыхательного фермента цитохрома С и кофермента никотинамидадениндинуклеотида, являющегося также источником синтеза адениловых нуклеотидов рибоксина. В результате активируется (деингибируется) гликолиз и цикл трикарбоновых кислот, а также транспорт электронов к  $O_2$  и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование. Одновременное включение в энергетический цикл инозина позволяет восстановить общее содержание адениловых нуклеотидов *de novo* и активировать пентозофосфатный путь синтеза АТФ, НАДФ и рибозы. Способность энергостима устранять энергетический дефицит сочетается с сосудорасширяющим эффектом и улучшением микроциркуляции. При этом энергостим не снижает системное АД, усиливает мозговое кровообращение.

Препараты глутаминовой кислоты (сама кислота) и аспарагиновой кислоты — **аспаркам** и **панангин** в организме превращаются в  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, а она через янтарный полуальдегид — в янтарную кислоту. Янтарная кислота принимает ионы водорода от окисляемых субстратов в дыхательной цепи и увеличивает энергообеспеченность клеток, способствуя таким образом повышению физической работоспособности.

Выраженными антигипоксическими свойствами, благодаря антиоксидантному эффекту, обладает также **мелатонин** — активный донор электронов, эффективный переносчик свободных радикалов, который выражено стимулирует активность ферментов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, супероксиддисмутаза и других, увеличивает уровень SH-содержащих антиоксидантов, обладает успокаивающим, ноотропным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектом.

Значительная антигипоксическая и антиоксидантная активность отмечена у препаратов, содержащих селен. Благодаря высокой электронодонорной активности селенсодержащие соеди-



нения инактивируют свободные радикалы и ферменты, способствующие их накоплению. Селен обнаружен в активном центре глутатионпероксидазы, которая восстанавливает высокотоксичные пероксиды липидов и легкоокисляемые компоненты клеток до нетоксичных гидроксисоединений за счет восстановленного глутатиона. Кроме того, селен стимулирует превращение метионина в цистеин и синтез глутатиона, что также повышает антиоксидантный потенциал организма и детоксикацию липопероксидов. Селен входит в состав поливитаминно-минеральных комплексов (витрум, витрум кардио и др.).

Производные ГАМК (аминалон, фенибут, пикамилон, пантогам) и фрагменты ГАМК — пирролидин, пирацетам и другие рацетамы описаны в разделе ноотропных препаратов. Свой антигипоксический эффект они могут реализовать за счет превращения в янтарный полуальдегид, участвующий в транспорте  $H^+$  на втором этапе дыхательной цепи. При использовании этих препаратов в связи с улучшенной утилизацией пировиноградной и молочной кислот исчезает внутриклеточный ацидоз, а янтарный полуальдегид превращается в янтарную кислоту, поддерживая процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, образования АТФ. В основном образование янтарной кислоты из ГАМК происходит в мозговой ткани.

**Токоферола ацетат** принимает участие в процессах тканевого дыхания, синтезе гема, белков, обладает антиоксидантным, радикальным эффектом.

**Кислота аскорбиновая** является компонентом окислительно-восстановительных реакций и, благодаря участию в процессах всасывания железа, влияет на синтез гема.

**Витаминовые препараты группы В** являются антигипоксантами в связи со своей ролью коферментов декарбоксилаз, трансаминаз, дезаминаз, креатинфосфокиназы,  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФазы, цитохром-С-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы и др., что косвенно стимулирует альтернативные пути метаболизма янтарной кислоты — ее образования и утилизации.

Особое место среди антигипоксантов занимают невитаминные кофакторы. **Карнитин** облегчает проникновение в митохондрии длинно- и среднецепочечных жирных кислот, где происходит отщепление от последних остатка уксусной кислоты и связывание ее с коэнзимом А, что приводит к образованию ацетил-коэнзима А. Жирные кислоты в митохондриях подвергаются  $\beta$ -окислению, осво-

бождая энергию, накапливающуюся в виде АТФ. Сами жирные кислоты превращаются в кетонные тела (ацетон,  $\beta$ -оксимасляную и ацетоуксусную кислоты) и ацетат, которые легко проникают из клетки в плазму крови и затем используются в различных метаболических процессах. Благодаря коэнзиму А регулируется активность пирваткарбоксилазы — ключевого фермента глюконеогенеза. Карнитин способствует утилизации аминокислот, аммония, синтезу белков, делению клеток, биосинтетическим процессам, созданию положительного азотистого баланса, оказывает нейро-гепато-кардиопротекторный эффект, является базисным компонентом препарата кардонат. В препарат входит также лизин, который как незаменимая аминокислота принимает участие во всех процессах ассимиляции, роста костной ткани, стимулирует синтез клеток, поддерживает женскую половую функцию.

**Коэнзим витамина  $B_{12}$**  (кобамамид) обладает анаболическим действием, активирует обмен углеводов, белков, пептидов, участвует в синтезе лабильных метильных групп, образовании холина и метионина, нуклеиновых кислот, креатина, а также способствует накоплению в эритроцитах соединений, содержащих сульфгидрильные группы. Кроме того, как фактор роста кобамамид стимулирует функцию костного мозга, эритропоэз, способствует нормализации функции печени и нервной системы, активирует свертывающую систему крови, в высоких дозах — приводит к усилению коагуляционных процессов.

**Коэнзим витамина  $B_1$**  (кокарбоксилаза) оказывает регулирующее действие на обменные процессы в организме — углеводный, жировой обмен и, прежде всего, на окислительное декарбоксилирование кетокислот (пировиноградной,  $\alpha$ -кетоглутаровой и др.). Кокарбоксилаза принимает участие в пентозофосфатном пути распада глюкозы, снижает уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы.

**Коэнзим витамина  $B_6$**  (пиридоксаль-5-фосфат) играет важную роль в обмене веществ, преимущественно в центральной и периферической нервной системе. Является коферментом энзимов, участвующих в обмене аминокислот (процессы декарбоксилирования, переаминирования и др.), принимает участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. В обмене гистамина участвует в качестве коэнзима гистаминазы, способствует нормализации



липидного обмена, увеличивает количество гликогена в печени, улучшает детоксикационные процессы. Пиридоксальфосфат катализирует нейромышечную деятельность, особенно при астении, усталости, состоянии перетренированности.

При превращении липоевой (дитиоктовой) кислоты в дигидролипоевую образуется окислительно-восстановительная система, участвующая в транспорте водорода в митохондриях. **Препараты липоевой кислоты** обладают антиоксидантной активностью, стимулируют превращение оксигемоглобина в метгемоглобин. Липоевая кислота является кофактором энзимов, участвующих в углеводном и жировом обмене, активирует ферменты цикла трикарбоновых кислот, образование коэнзима А, а также пластические процессы.

**Инозин** (рибоксин) — нуклеозид, предшественник АТФ, активирует пластические процессы, синтез нуклеиновых кислот, регенерацию.

Магниева и калиевая соли **оротовой кислоты** благодаря самой кислоте являются предшественниками пиридиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, способствуют синтезу белка, регенерации тканей.

**Солкосерил** содержит широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ, гликолипиды, нуклеозиды, аминокислоты, олигопептиды, незаменимые микроэлементы, электролиты, другие метаболиты, поэтому повышает потребление кислорода тканями, стимулирует синтез АТФ, улучшает транспорт глюкозы (обладает инсулиноподобной активностью), стимулирует образование коллагена, ангиогенез, повышает пониженную пролиферацию обратимо поврежденных клеток, обладает цитопротекторной активностью, является синергистом фактора роста.

**Липин**, модифицированный яичный фосфатидилхолин (лецитин), оказывает антигипоксическое действие, содействует повышению скорости диффузии кислорода из легких в кровь и из крови в ткани, нормализует процессы тканевого дыхания, восстанавливает функциональную активность эндотелиальных клеток, синтез и выделение эндотелиального фактора расслабления, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Липин ингибирует процессы ПОЛ в крови и тканях, поддерживает активность антиоксидантных систем организма, проявляет мембранопротекторный эффект, выполняет функцию неспецифического дезинтоксиканта, повышает неспецифический иммунитет. При ингаляционном введении оказывает положительное влияние на легочной сурфактант, улучшает легочную и

альвеолярную вентиляцию, увеличивает скорость транспорта кислорода через биологические мембраны.

Антигипоксический эффект отмечен у комплексного препарата **липофлавона**, который содержит кверцетин и лецитин. У липофлавона выявлены противовоспалительные, ранозаживляющие, ангиопротекторные свойства.

При гипоксических состояниях целесообразно внутривенно вводить **церулоплазмин** — медьсодержащий белок  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции сыворотки крови, который обладает антигипоксическим эффектом и является одним из самых мощных антиоксидантов сыворотки крови человека (*in vivo*).

Раньше в качестве антигипоксантов рассматривали и барбитураты в связи со свойством фенобарбитала повышать активность трансаминаз, которые осуществляют перенос аминокислот на кетокислоты и этим способствуют образованию и использованию янтарной кислоты, стабилизируют мембраны, защищая их от пероксидов и свободных радикалов.

Все перечисленные препараты могут быть использованы в спортивной медицине при состояниях, сопровождающихся утомлением, гипоксией после соревнований и интенсивных тренировочных занятий. Кроме того, данные препараты имеют показания к применению в медицинской практике.

**Показанием к приему амтизола** считают профилактику и лечение гипоксических состояний при кровопотерях, сердечно-сосудистых заболеваниях, отеке мозга, операциях на открытом сердце, ангиографических исследованиях, в акушерстве.

**Олифен** предлагался в качестве дополнительного средства при лечении туберкулеза.

**Кверцетин** назначают внутрь при воспалительных заболеваниях, ишемической болезни сердца, в качестве гепатопротектора.

**Корвитин** является средством комплексной терапии при нарушении коронарного кровообращения и инфаркте миокарда, при лечении и профилактике реперфузионного синдрома, при лечении больных с облитерирующим атеросклерозом, а также поражением периферических артерий.

**Мексидол** показан при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, нейроциркуляторной дистонии, легких когнитивных нарушениях атеросклеротического генеза, тревожных расстройствах при неврогических и неврозоподобных состояниях. Применяется препарат и для купирования абсти-



нентного синдрома при алкоголизме с преимущественно неврозоподобными нейроциркуляторными нарушениями, при острой интоксикации антипсихотическими средствами, в схемах комплексной терапии острых гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости (панкреонекроз, перитонит).

**Мексикор** эффективен в комплексном лечении хронической ишемической болезни сердца, **реамберин, лимонтар** — при гипоксических состояниях.

**Мелатонин** показан при нарушении засыпания, повышенной тревожности, а также в комплексных схемах сопровождения химиолучевой терапии злокачественных опухолей.

**Солкосерил** применяют при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, периферических артериальных окклюзивных заболеваниях (II—IV степени), диабетической ангиопатии, трофических нарушениях.

**Кардонат** назначают при перенапряжении, в комплексном лечении ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, в пульмонологии, при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, дисциркуляторных энцефалопатиях.

**Кислоту глутаминовую** используют при хронической гипоксии разного генеза (кроме гипоксий мозга), заболеваниях ЦНС (эпилепсия, психозы, реактивные состояния).

**Аспаркам** (панангин) назначают при гипоксических состояниях, связанных с гипоксемией; хронической ишемической болезни сердца, кардиосклерозе, миокардиодистрофии, инфаркте миокарда, аритмии и других состояниях, сопровождающихся гипокалиемией.

Препараты **липоевой кислоты** рекомендуют при атеросклерозе, заболеваниях печени, **инозин** — в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени.

**Липин** показан при острой и хронической дыхательной недостаточности, инфаркте миокарда, неустойчивой стенокардии, при позднем гестозе, заболеваниях печени, остром и хроническом нефрите.

**Липофлавон** применяют при ранах роговицы, воспалительных заболеваниях глаз.

**Калия оротат** и **магния оротат** назначают при гипотрофиях, дистрофиях, в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем.

**Цитохром С** и **энергостим**, а также **убихинон** рекомендуют при различных формах острой и хронической гипоксии, в том числе при асфиксиях,

травмах, после оперативного вмешательства, в период ремиссии бронхиальной астмы, при легочной недостаточности, хронической ишемической болезни сердца, фибрилляции, желудочковой тахикардии, при отравлениях снотворными и оксидом углерода.

#### Критерии оценки эффективности

##### и безопасности применения антигипоксантов

**Лабораторные:** оценка кислотно-основного состояния, актуальные бикарбонаты (AB), стандартные бикарбонаты (SB), буферные основания (BB) и нормальные буферные основания (NBB), дефицит буферных оснований (BE), дефицит анионов, определение содержания молочной кислоты в венозной крови, определение уровня метгемоглобина, оценка АТФазной активности в гемолизатах эритроцитов, оценка общепринятых биохимических и гематологических показателей;

**инструментальные неинвазивные:** электрокардиография, электроэнцефалография;

**клинические:** оценка динамики состояния больного и нежелательных реакций на препараты.

**Побочные эффекты амтизола** — диспепсические расстройства, аллергические реакции; побочные эффекты **липина** — диарея, крапивница и другие аллергические реакции; **олифен** может вызвать аллергические реакции, геморрагии.

При приеме внутрь **кверцетина** отмечены диспепсические расстройства, аллергические реакции. У **корвитина** наблюдаются аллергические реакции, при быстром введении может развиваться гипотензия.

При применении **липофлавона** могут возникнуть реакции гиперчувствительности.

**Цитохром С** в больших дозах при быстром введении в вену может вызвать озноб, при пероральном введении (в ряде стран зарегистрирован препарат **цито-мак**) возможны диспепсические и аллергические расстройства.

**Убихинон** вызывает диспепсические явления, аллергические реакции. В ряде стран выпускают препараты **убинон**, **коэнзим-Q**, которые могут оказать психоэнергизирующее воздействие (аффективную лабильность, раздражительность, уменьшение глубины и продолжительности сна).

При введении **мексидола** внутрь отмечают тошноту, сухость слизистой оболочки полости рта, при пероральном и парентеральном применении — аллергические реакции.

**Мексикор** вызывает нарушение сна, сухость, ощущения металлического привкуса во рту, тепла,



дискомфорта, аллергические реакции, диспепсические расстройства. Реамберин также вызывает аллергические реакции, металлический привкус, чувство жара.

Лимонтар может вызвать боли в подложечной области, повышение артериального давления.

Препараты антигипоксантов в основном назначают во время тренировочного периода, можно применять их и после соревнований, тренировки, в комплексной терапии. Препараты взаимозаменяемы в зависимости от диагностики нарушений обмена.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Из антигипоксантов, в том числе гомеопатических, в практике спортивной подготовки чаще всего используют убихинон, цитохром С, олифен. Кроме того, антигипоксантами свойствами обладают и некоторые адаптогены растительного происхождения (препараты лимонника китайского, родиолы розовой), актовегин и солкосерил, ноотропные средства, антиоксиданты и другие препараты, также широко применяемые в спортивной медицине.

Таким образом, в фармакологическом профиле все представленные препараты объединены выраженным антигипоксантами эффектом.

Отдельные препараты более подробно описаны в других разделах.

#### **Формы выпуска препаратов**

Cardonat — капсулы

Reamberin — флаконы по 200; 400 мл 1,5 %-го раствора

Mexidolum — ампулы по 2 мл 5 %-го раствора; таблетки по 0,125 г

Mexicor — ампулы по 2 мл раствора, содержащего 0,1 г активного вещества

Ubinonum — масляный раствор в капсулах по 0,015 г

Olyphenum — таблетки по 0,5 г; ампулы по 2 мл 7 %-го раствора

Limontarum — таблетки по 0,25 г

Melatoninum — таблетки по 0,003 г

Quercitinum — гранулы по 100,0 г

Corvitin — порошок во флаконах по 0,5 г

## **РЕПАРАНТЫ**

Препараты, которые оказывают заживляющее действие, стимулируя процессы репарации и регенерации кожи и слизистой оболочки, называют репарантами.

## **Область применения репарантов**

В гастроэнтерологической практике — для стимуляции регенерации и репарации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Назначают эти препараты после достижения ремиссии, при резистентности к обычным методам лечения, в том числе в случае длительно не рубцующихся язв и чаще — пациентам пожилого возраста.

Основные препараты этой группы:

1. Создающие механическую защиту язвенной поверхности.

1.1. Повышающие образование простагландинов, SH-содержащих веществ — сукралфат (вентер).

1.2. Обладающие высоким сродством к гликопротеинам слизистой оболочки — висмута трикалия дицитрат (де-нол, вис-нол, гастронорм, венстрисол).

2. Препараты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов (химических, термических и др.).

2.1. Ингибиторы ферментов, инактивирующих простагландины — карбеноксолон.

2.2. Синтетические аналоги простагландинов — мизопропрост.

3. Метаболитные препараты, стимулирующие обменные процессы.

3.1. Синтетического происхождения — даларгин (пептидное соединение), метилурацил, деринат (натрия дезоксирибонуклеинат).

3.2. Растительного происхождения — альта (комплекс веществ полифенольной природы, производных алаготанинов из шишек ольхи клейкой), гастропит (корневище аира, корни алтея, солодки, цветки бессмертника песчаного, бузины черной, календулы, ромашки, травы зверобоя, полыни горькой, тысячелистника, листья крапивы двудомной, мяты перечной, шалфея, плоды шиповника), масло облепиховое, масло облепихово-мятное, плантаглоцид, трава сушеницы болотной.

3.3. Бактериального происхождения — гастротарм.

3.4. Депротеинизированный гемодиализат крови — солкосерил.

Для спортивной медицины особое значение имеют тканеспецифические стимуляторы регенерации кожных покровов, которые применяют для лечения ран, ссадин, порезов, ожогов.

#### **Классификация репарантов для местного применения**

1. Препараты, содержащие активные вещества из растений — мазь "Вундехил" (настойка софоры японской, лапчатки прямостоячей, тысячелист-



ника, прополиса, густой экстракт цветков календулы), мазь "Календодерм", настойка календулы, мазь окопника, мазь ромашки аптечной (камизан), аэрозоль ромашки аптечной (камиллозан), отвар цветков ромашки аптечной, настойка прополиса, сок каланхоэ, хлорофиллипт в виде спрея и раствора спиртового, масло чайного дерева (титриол), масло шиповника (каротолин), мазь алычовая.

2. Животного происхождения — настойка прополиса.

3. Синтетические препараты — мазь, крем, лосьон, аэрозоль декспантенола (пантенол, бепантен, бепантен плюс, дермопантен, пантенол аэрозоль, пантенол спрей); мазь тиотриазолина; гель куриозина (цинк гиалуронат, цинк хлорид), раствор куриозина; мазь метилурациловая; раствор для наружного применения — деринат (натрия дезоксирибонуклеат).

4. Препараты гемолизатов крови — солкосерил (в виде геля и мази), актовегин (в виде геля и мази).

5. Комплексные препараты — мазь "Левомеколь" (левомецетин + метилурацил), аэрозоль "Олазол" (масло облепихи, левомецетин, бензокаин, кислота борная), аекол (ретинола ацетат, токоферола ацетат, витамин К,  $\beta$ -каротин), аэрозоль "Ливиан" (линетол, рыбий жир, токоферола ацетат, бензокаин, цименаль), гель "Пантестин" (D-пантенол, мирамистин), мазь "Септалан" (трипафлавин, аллантон).

**Фармакокинетика** препаратов этой группы не рассматривается, так как эффект препаратов рассчитан на их пререзорбтивное влияние.

**Фармакодинамика.** Календула лекарственная содержит каротиноиды (каротин, рубиксантин, цитроксантин, флавохром, флавоксантин, виолксантин и др.), флавоноиды, витамины, смолы, органические кислоты, которые стимулируют все виды обмена, оказывают антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противовоспалительное, слабое бактерицидное, противозудное действие, способствует регенерации кожи и слизистых.

**Сок каланхоэ** и **хлорофиллипт спрей**, а также раствор спиртовой (смесь хлорофиллиптов А и В из листьев эвкалипта шарикового) проявляют антисептическое, противовоспалительное, регенерирующее действие.

**Облепиха** содержит каротиноиды ( $\beta$ -каротин и другие каротины, ликопин, полицисликопин, зеаксантин, фитофлюин), аскорбиновую кислоту, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, Е, К<sub>1</sub>, жирные кислоты, полисахариды, органические кислоты, аминокислоты, флавоноиды, дубильные вещества, фенол-

карбоновые кислоты, стерин, холин, бетаины. Препарат обладает антиоксидантным, противовоспалительным, мембраностабилизирующим эффектом, оказывает регенеративное и бактериостатическое действие.

**Плоды шиповника** содержат значительное количество кислоты аскорбиновой, витамины группы В, каротиноиды, витамины Р и К, органические кислоты, флавоноиды, пектиновые и дубильные вещества.

Действующим началом **масла шиповника** являются насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды, токоферолы и другие жирорастворимые витамины. Лекарственные вещества шиповника нормализуют углеводно-фосфорный, минеральный обмен, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное, иммуностимулирующее действие, а при приеме внутрь проявляют желчегонный эффект.

Препараты **ромашки** характеризуются противовоспалительным, антисептическим, вяжущим действием, стимулируют процессы регенерации.

Настойки, содержащие **софору японскую**, оказывают противовоспалительное, противомикробное, кровоостанавливающее действие, стимулируют репарацию.

Мазь **окопника** проявляет противовоспалительное, кровоостанавливающее действие, стимулирует репарацию.

**Масло чайного дерева** может стимулировать заживление ран и обладает слабым противомикробным эффектом.

**Куриозин**, содержащий гиалуроновую кислоту, оказывает противовоспалительное, антисептическое действие, ускоряет естественный процесс заживления раны с формированием рубца.

Входящие в состав **аекола** вещества (ретинола ацетат, токоферола ацетат, витамин К,  $\beta$ -каротин) способствуют нормализации трофических процессов в тканях и заживлению ран.

**Декспантен** является провитамином В<sub>5</sub>, который лучше самого витамина абсорбируется при нанесении на кожу.

**Кислота пантотеновая** считается составной частью кофермента А, который в виде ацетилкоэнзима А играет важную роль в клеточном метаболизме. Пантотеновые кислоты необходимы для регенерации кожи и слизистых оболочек.

Мазь **тиотриазолина** обладает антиоксидантными, противоишемическими, мембраностабилизирующими свойствами, активирует анаэробный гликолиз, сохраняет резервы АТФ, стимулируя регенерацию.



**Метилурацил** — производное пиридина — структурный элемент нуклеиновых кислот, который характеризуется анаболическим и антикатаболическим эффектом, ускоряет регенерацию, заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные звенья иммунитета и гемопоэз, проявляет противовоспалительное действие, оказывает защитное действие при фотодерматозах.

**Прополис** (пчелиный клей) — продукт жизнедеятельности пчел, который содержит биогенные вещества — эфирные масла, флавоноиды, смолы, воск, флавоны, ацетоксибетулинол, производные коричной кислоты. Препарат оказывает противомикробное, противовоспалительное, репаративное действие.

**Гастрофарм** (биологически активная сухая масса *Lactobacillus vulgaricus*-5) содержит РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, белки, полипептиды, метионин, другие аминокислоты, способствует репарации слизистой оболочки желудка.

**Деринат** (натрия дезоксирибонуклеинат) активирует метаболические процессы, обладает иммуностимулирующим и регенеративным эффектом. При введении в организм улучшает дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы, устойчивость к физической нагрузке.

**Солкосерил** (депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят) содержит широкий спектр природных низкомолекулярных веществ с молекулярной массой 5000 а. е. м., ускоряет регенерацию ран благодаря активации транспорта и утилизации кислорода, других биологически активных веществ. Препарат нормализует и поддерживает процессы энергетического метаболизма и окислительного фосфорилирования, обеспечивает повышение уровня макроэргических фосфатов, в частности АТФ, усиливает пролиферацию обратимо поврежденных клеток, особенно в условиях гипоксии, что способствует заживлению ран. Солкосерил стимулирует регенерацию ишемизированных тканей, создает условия, способствующие синтезу коллагена и образованию грануляционной ткани, усиливает реэпителизацию. Препарат угнетает процессы ПОЛ, проявляет мембраностимулирующее и цитопротекторное действие.

**Актовегин** является гемодериватом, вызывает увеличение утилизации тканями кислорода, повышает их устойчивость к гипоксии, активирует энергетический метаболизм, окисление и потребление глюкозы. Улучшение утилизации глюкозы связано с ее расщеплением и превращением продуктов распада в цикле лимонной кислоты. Продуктами этих метаболических превращений

являются аминокислоты (глутамат, аспартат). Актовегин содержит инозитолфосфаты — олигосахариды, которые активируют пируватдегидрогеназу, увеличивая окисление глюкозы. Препарат стабилизирует плазматические мембраны клеток при ишемии и снижает образование лактатов, значительно повышает уровень АТФ, АДФ, фосфокреатина, аминокислот (ГАМК, глутамата, аспартата).

**Показания к применению:** ожоги, раны, пролежни, язвенные поражения, трофические язвы.

**Побочные эффекты:** при местном применении в основном хорошо переносятся. Прополис, облепиха, календула, каланхоэ, синтетические препараты, гидролизаты крови редко вызывают аллергические реакции.

Все препараты в спортивной медицине применяют при повреждениях кожи во время тренировочных занятий или соревнований.

#### Формы выпуска препаратов

Solcoseryl — мазь 0,2 %-я 20 г

Solcoseryl jelly — гель 0,4 %-й 20 г

Unguentum Laevomecolum — мазь 40; 100 г

Unguentum Methyluracili — мазь 10 %-я 25 г

Unguentum Thiotriazolini — мазь 2 %-я 25 г

## НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

Нейропротекторы — средства, которые предупреждают повреждение нейронов мозга, обусловленное действием патогенного фактора. Их влияние направлено на устранение или уменьшение патофизиологических и биохимических нарушений в нервной клетке. Распространенным является также термин “церебропротекторы”. Это препараты, защищающие, улучшающие, адаптирующие структуры головного мозга к негативным воздействиям.

Поиск методов нейропротекции начался в 70-х годах XX в., и с тех пор сфера применения фармакологических средств этой группы неуклонно расширяется.

Назначение нейропротекторов является одним из наиболее эффективных методов лечения больных с недостаточностью мозгового кровообращения и позволяет предотвращать развитие тяжелых и необратимых повреждений нейронов.

Основными методами лечения цереброваскулярных нарушений являются нейропротекция с помощью препаратов, влияющих на мозговой обмен, и нормализация кровоснабжения мозга с помощью вазоактивных препаратов и лекарственных средств, воздействующих на свертывание крови.



К группе нейропротекторов относятся препараты с разной структурой и механизмом действия, которые классифицируют следующим образом

1. Ноотропные препараты — пирацетам (ноотропил), церебролизин, семакс, пикамилон и др.

2. Антиоксиданты

2.1. Производные 3-оксипиридина — мексидол, мексикор, эмоксипин и др.

2.2. Фенольные соединения —  $\alpha$ -токоферола ацетат, биофлавоноиды (витамин Р — рутин, кверцетин, корвитин, флакумин) и др.

2.3. Карбоновые кислоты — кислота аскорбиновая и др.

2.4. Аминокислоты — глутаминовая и липоевая кислоты, глицин и др.

2.5. Производные никотиновой кислоты — ксантинола никотинат (компламин), никотинамид.

2.6. Тиоловые соединения — тиотриазолин.

2.7. Комбинированные витаминные препараты — аскорутин, аевит, нейровитан, нейрон, нейро-норм, нейрорубин и др.

3. Препараты, улучшающие мозговое кровообращение (вазоактивные)

3.1. Антиагреганты — кислота ацетилсалициловая (аспирин), клопидогрел (плавикс), тиклопидин (тиклид).

3.2. Антикоагулянты — гепарин, синкумар, варфарин, фенилин.

3.3. Блокаторы кальциевых каналов — циннаризин (стугерон), нимодипин (нимотон).

3.4. Производные алкалоидов маточных рожек — ницерголин (сермион).

3.5. Производные алкалоидов барвинка — винпоцетин (кавинтон), винкамин (оксибрал).

3.6. Метилксантины — пентоксифиллин (трентал, агапурин), ксантинола никотинат (компламин).

4. Комбинированные препараты — фезам, тиоцетам.

5. Адаптогены — настойка и жидкий экстракт женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника и др.

6. Другие — нафтидрофурил (энальбен, нафтилюкс), гинко билоба (танакан, мемоплант, билобил), инстенон (комбинация этамивана с этофиллином и гексобендином), вазобрал (комбинация дигидроэргокриптина с кофеином), мемантин (акатинол мемантин), нейромидин (амиридин, ипидакрин), рилузол (рилутек).

7. Гомеопатические препараты — мемория, церебрум композитум.

Механизмы реализации нейропротекции (церебропротекции) могут осуществляться многочисленными метаболическими путями, в том числе:

- снижение энергетических затрат, потребности мозговой ткани в кислороде, восстановление энергетических ресурсов;

- антиоксидантные реакции;

- антагонизм по отношению к глутаматным рецепторам, ингибция синтеза и пресинаптического освобождения глутамата;

- агонистическое действие с ГАМК, глицином;

- антагонистическое отношение к потенциал-зависимым  $\text{Ca}^{2+}$ -каналам;

- модуляция нейрональной NO-синтазы;

- блокада холинэстеразы и  $\text{K}^{+}$ -каналов;

- ангиопротекция;

- повышение устойчивости к гипоксии.

#### Ноотропные препараты

Пирацетам (ноотропил) — классическое ноотропное средство, по химической структуре представляет собой циклическое производное ГАМК. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливается в мозгу и базальных ганглиях.

Пирацетам улучшает нейрофизиологические процессы, энергетический обмен в головном мозге и его интегративную деятельность, облегчает процесс обучения, улучшает память и умственную деятельность, повышает устойчивость мозга к повреждающим воздействиям, в частности, к гипоксии.

В условиях стресса он способен сохранять на высоком уровне адекватный потенциал внимания, когнитивных и мнестических функций мозга. В отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов повышает активную резистентность к стрессорным факторам. Препарат позитивно влияет на поведенческие реакции, физическую выносливость в условиях стресса и обеспечивает сохранение нормальной структуры нейронов коры головного мозга и мозжечка. Пирацетам также устраняет стрессорные нарушения в печени, миокарде, эритроцитах, костной ткани, уменьшает повреждение слизистой оболочки желудка, восстанавливает массу надпочечников и увеличивает массу тимуса.

Основные биохимические и клеточные механизмы действия пирацетама в мозгу обусловлены активацией метаболических процессов, которые включают повышенную утилизацию глюкозы и образование АТФ, стимуляцию биосинтеза белков и РНК, ингибирование процессов перекисного



окисления липидов и стабилизацию биомембран, а также повышение антиоксидантной защиты клеток. Препарат повышает уровень норадреналина, количество  $\beta$ -адренорецепторов в ткани мозга, плотность холинорецепторов, скорость образования им формационных макромолекул.

**Показания к применению:** нарушения психической деятельности (ухудшение памяти, обучения, астенические состояния), посттравматические церебральные нарушения, ишемическая болезнь мозга, последствия инсульта, трудности адаптации, предупреждение негативных последствий стресса, что определяет назначение у спортсменов в восстановительный период.

**Побочные эффекты:** в редких случаях — возбуждение ЦНС, раздражительность, нарушение сна, головная боль, диспепсические явления, обострение коронарной недостаточности.

**Церебролизин** — сбалансированный комплекс нейропептидов и нейротропных аминокислот, полученных из мозга свиньи. Олигопептиды церебролизина относительно хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер и непосредственно проникают к нервным клеткам в условиях периферического введения. Препарат обладает разно-сторонним специфическим действием на головной мозг: ноотропным (улучшает память и познавательную деятельность), антиастеническим, антидепрессивным, психостимулирующим и адаптогенным (повышает устойчивость нервных клеток к повреждающим воздействиям различной этиологии).

В механизме нейропротекторной активности церебролизина выделяют несколько компонентов: метаболическую регуляцию, нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Влияние на метаболизм проявляется в его способности повышать поступление глюкозы в клетку, усиливать метаболизм глюкозы и кетокислот, аэробный гликолиз, потребление кислорода и эффективность аэробного энергетического обмена в мозге; стимулировать внутриклеточный синтез белка в нейронах, угнетать процессы пероксидного окисления липидов.

Нейромодулирующий компонент нейропротекторной активности церебролизина обеспечивает стабилизацию мембран нейронов, поддержание на физиологическом уровне ионного гомеостаза, ограничение нейротоксического действия повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата), уменьшение отека мозга, улучшение функционального взаимодействия нейронов и глиальных компонентов мозговых структур, оптимизацию синаптической передачи.

Нейротрофическая активность церебролизина сходна с таковой фактора роста нервов и характеризуется повышением переживаемости нейронов ЦНС, уменьшением прогрессирующей дегенерации холинергических нейронов, базальных нейронов промежуточного мозга.

**Показания к применению:** в неврологии церебролизин назначается при острых сосудистых, травматических, инфекционных поражениях мозга и недостаточности мозгового кровообращения. В психиатрической практике показаниями к применению являются сенильная деменция и эндогенные депрессии. В спортивной медицине церебролизин может быть использован в восстановительный период как антистрессорный агент, хотя он уступает пирацетаму в предупреждении триады Селье, нормализации поведения, толерантности к дополнительной физической нагрузке.

**Побочные эффекты:** головная боль, чувство жара.

**Семакс** — синтетический аналог АКТГ 4-10 с аминокислотной последовательностью Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro — является ноотропным препаратом из группы нейропептидов. Препарат через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер, период полураспада составляет несколько минут. Образовавшиеся фрагменты сохраняют большую часть эффектов препарата. Продолжительность действия семакса при однократном введении составляет 20—24 ч.

Препарат имеет выраженные нейропротективные свойства, стимулирует экспрессию генов, влияет на механизмы отсроченной смерти нейронов (активация микроглии, цитокиновый дисбаланс, воспаление, синтез оксида азота, оксидантный стресс, трофическая дисфункция). Наряду с ноотропным действием оказывает антиоксидантное, антигипоксическое, нейротрофическое и ангиопротекторное действие.

**Показания к применению:** интеллектуально-мнестические нарушения, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В спортивной медицине можно назначать для повышения устойчивости мозговой ткани к гипоксии при интенсивных тренировках и в восстановительный период после соревнований.

**Побочные эффекты:** побледнение слизистой оболочки полости носа, повышение уровня глюкозы крови у больных сахарным диабетом.

**Пикамилон** (натриевая соль N-никотинол-γ-аминомасляной кислоты) быстро всасывается в пищеварительном канале, легко проникает через



гематоэнцефалический барьер, распределяется в головном мозге, мышцах и жировой ткани, выводится в неизмененном виде с мочой.

Наличие в химической структуре пикамилона ГАМК и никотиновой кислоты обуславливает его ноотропное и вазоактивное действие. Он улучшает мозговое кровообращение и позитивно влияет на метаболизм ткани головного мозга. Препарат оказывает также антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие, обладает транквилизирующим эффектом, не сопровождающимся угнетением ЦНС, сонливостью, вялостью, миорелаксацией. Пикамилон проявляет психостимулирующее действие, восстанавливает физическую и умственную работоспособность при переутомлении, после психоэмоционального стресса.

Механизм действия пикамилона обусловлен его взаимодействием с ГАМК-рецепторами.

*Показания к применению:* нарушения мозгового кровообращения, мигрень, невротические и неврозоподобные состояния, астения, депрессия; назначается для восстановления работоспособности после напряженной работы в экстремальных условиях, повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам. В спортивной медицине применяют для повышения устойчивости организма к повышенным нагрузкам.

*Побочные эффекты:* аллергические реакции, головная боль, головокружение, чувство тревоги.

#### Антиоксиданты

Использование антиоксидантов в качестве нейропротекторов основано на ингибировании реакций неферментативного свободнорадикального окисления липидов и биополимеров, белков, мукополисахаридов и нуклеиновых кислот с последующим мембранопротекторным действием, что обеспечивает стабилизацию структурной целостности и сохранение функциональных свойств нейронов.

**Мексидол** (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) — производное 3-оксипиридина, по химическому строению является аналогом пиридоксина, фосфорилированной форме которого присуще нейротропное, антиоксидантное и энергизирующее действие.

Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер. В печени происходит его быстрое фосфорилирование, где образуются активные метаболиты и отмечается его депонирование.

Мексидол характеризуется широким спектром фармакологических эффектов, оказывает церебропротекторное, ноотропное, противогипок-

сическое, анксиолитическое, антистрессорное и противосудорожное действие, устраняет дефицит функций ЦНС при старении.

Механизм действия связан с его антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами. Мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, ПОЛ, модулирует активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы), оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита), уменьшает вязкость липидного бислоя. Мексидол улучшает энергетический обмен в клетке, что наряду с антиоксидантным действием создает основу для антигипоксического эффекта. Препарат оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы клеточных мембран мозга, в частности ГАМК-бензодиазепиновый и ацетилхолиновый. Он сам не связывается с этими рецепторными структурами, но изменяет содержание медиаторных моноаминов и аминокислот в структурах головного мозга. Мексидол повышает уровень дофамина и эндогенных пептидов, блокирует активность сериновых протеиназ и металлопротеаз.

Мексидол способен потенцировать эффекты других нейропсихотропных средств — транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, снотворных и противосудорожных препаратов.

*Показания к применению:* острые нарушения мозгового кровообращения, купирование абстинентного синдрома, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетососудистая дистония, невротические и неврозоподобные расстройства, острая интоксикация нейролептиками. Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно.

В спортивной медицине мексидол применяют при невротических и неврозоподобных расстройствах, поскольку у препарата, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, отсутствуют побочные эффекты последних — миорелаксанта, седативный и эйфоризирующий.

*Побочные эффекты:* возможна тошнота, сухость во рту.

**Эмоксипин** — синтетический антиоксидант, по химической структуре, как и мексидол, относится к группе 3-оксипиридинов. В отличие от мексидола оказывает менее выраженное антигипоксическое действие, обладает также ангиопротекторными и антиагрегационными свойствами. Ингибирует свободнорадикальное окисление



биомембран, повышает активность антиоксидантных ферментов и стабилизирует мембранные структуры клеток (эритроцитов, тромбоцитов). Замедляет свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой и таким образом уменьшает образование тромбоксана  $A_2$  и лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub> и др.), препятствует агрегации тромбоцитов и развитию тромбонекротических исходов ишемической болезни мозга (инсульты) и сердца (инфаркт миокарда). Снижает соотношение холестерол/фосфолипиды, уменьшая тем самым вязкость липидного слоя мембран.

**Показания к применению:** ишемические и геморрагические нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, кожные заболевания, глаукома и другие заболевания, сопровождающиеся активацией процессов ПОЛ. В офтальмологии используется при лечении внутриглазных кровоизлияний, ангиоретинопатий различной этиологии, включая диабетическую, для защиты и лечения роговицы и сетчатой оболочки глаза при воздействии света высокой интенсивности.

**Побочные эффекты:** возбуждение, сонливость, умеренное повышение АД, кожная сыпь, при лечении глазных заболеваний — чувство жжения, боль, зуд, покраснение на месте введения.

**Витаминные препараты антиоксидантного действия** (вит. Е, С, Р и др.) представлены в соответствующем разделе.

**Кислота глутаминовая, глицин, кислота липоевая** повышают уровень общего и восстановленного глутатиона. Кислота глутаминовая оказывает нейромедиаторное действие, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в белковом и углеводном обмене, способствует обезвреживанию и выведению аммиака, повышает устойчивость тканей к гипоксии, стимулирует синтез ацетилхолина и АТФ, улучшает процесс передачи возбуждения в ЦНС.

**Показания к применению:** эпилепсия, психозы, реактивные депрессии, истощение. В спортивной медицине может способствовать повышению устойчивости тканей к гипоксии в восстановительный период.

**Побочные эффекты:** возможно повышение возбудимости, рвота, диарея, анемия, лейкопения.

**Глицин** (глицесед-КМП) является нейромедиатором тормозного типа действия, регулятором метаболических процессов в ЦНС, снижает психоэмоциональное напряжение, восстанавливает умственную работоспособность, оказывает нейропротекторное, антистрессовое, седативное

действие, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, способствует обезвреживанию токсических продуктов окисления этилового спирта, уменьшает выраженность астенического синдрома, снижает патологическое влечение к алкоголю.

**Показания к применению:** астеническое состояние, вегетососудистая дистония; используется для повышения умственной работоспособности, при психоэмоциональном напряжении, различных функциональных и органических заболеваниях нервной системы. Можно применять в спортивной медицине: в подготовительный период для снятия психомоторного возбуждения.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**Кислота липоевая** регулирует также липидный обмен.

**Ксантинола никотинат** (компламин) является производным теofilлина и никотиновой кислоты и сочетает их свойства. Препарат улучшает мозговое кровообращение, оксигенацию тканей мозга, микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, активирует фибринолиз.

Механизм действия компламина обусловлен угнетением фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ. При длительном применении препарат снижает уровень холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и оказывает противоатеросклеротическое действие, что усиливает его церебропротекторные свойства.

Препарат относится к непрямым антиоксидантам, повышает уровень антиоксидантной активности тканей, действует как предшественник пиридиннуклеотидов, улучшает периферическое кровообращение, участвует в окислительном декарбоксилировании, активирует липидный, углеводный обмен, обладает антиоксидантным, гиполипидемическим действием, улучшает функцию печени, оказывает детоксикационное действие при интоксикациях.

**Показания к применению:** атеросклероз, нейропатия, интоксикация, гепатиты, цирроз печени, нарушения мозгового кровообращения. В спортивной медицине в основном используется для улучшения микроциркуляторных процессов и, соответственно, кровоснабжения и оксигенации тканей.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, диспепсические расстройства, снижение АД, слабость, головокружение, гиперемия лица и шеи.

Для нормализации кровообращения мозга используют препараты, которые улучшают реологические свойства крови, оказывают сосудо-



расширяющее действие, что приводит к насыщению ткани мозга кислородом и устранению ишемии.

**Кислота ацетилсалициловая** в низких дозах оказывает антиагрегантное действие, основным механизмом которого является инактивация фермента циклооксигеназы-2. Это приводит к нарушению синтеза в тромбоцитах тромбоксана  $A_2$  и снижению агрегации тромбоцитов. Препарат проявляет также не прямые антикоагулянтные свойства (нарушает активацию факторов свертывания в печени — II, VII, IX, X) и угнетает активность плазминогена. Эффективен при артериальных тромбозах, так как в артериях формируются тромбы с малым содержанием фибрина и большим количеством тромбоцитов.

Применяют кислоту ацетилсалициловую для профилактики нарушения мозгового кровообращения и инсульта, тромбоза коронарных артерий, для лечения стенокардии, инфаркта миокарда. Профилактическая доза — 100—300 мг·сут<sup>-1</sup>. Препарат нельзя использовать при наличии в анамнезе эрозивного гастрита или язвенной болезни, поскольку длительный прием может спровоцировать желудочное кровотечение.

Альтернативой аспирину являются производные тиенопиридина — **клопидогрел** (плавикс) и **тиклопидин** (тиклид), их используют в случае невозможности или неэффективности применения аспирина. В настоящее время клопидогрел назначают в сочетании с аспирином. Комбинированная терапия более эффективна по сравнению с монотерапией (аспирин).

**Гепарин** — антикоагулянт прямого действия, которое объясняется способностью его высокомолекулярных цепей ингибировать ключевой фермент свертывания крови — тромбин. Препарат рассматривается как не прямой ингибитор, так как для осуществления его антикоагулянтного действия ему необходим кофермент — антитромбин III. Связываясь с антитромбином III плазмы крови и изменяя конформацию его молекулы, гепарин значительно ускоряет исходно замедленное связывание антитромбина III с активными центрами факторов свертывающей системы крови (IXa, XIa, XIIa, калликреина и особенно тромбина и фактора Ха) и, как следствие, их инактивацию (торможение тромбообразования). При этом для инактивации тромбина необходимо связывание гепарина одновременно с антитромбином III и самим тромбином (образование такого комплекса возможно только при наличии в молекуле гепарина не менее 18 пентасакхаридных остатков).

Напротив, при инактивации фактора Ха гепарин лишь взаимодействует с антитромбином III, т. е. количество пентасакхаридных остатков в молекуле существенно не влияет на его способность ускорять ее. Образует также комплекс с антиплазмином и таким образом повышает активность фибринолитической системы, препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов.

**Синкумар, варфарин, фенилин** — антикоагулянты непрямого действия, антагонисты витамина К, необходимого для образования в печени протромбина. Препараты нарушают биосинтез протромбина, проконвертина (фактора VII) и других факторов свертывания крови (IX, X), усиливают простагландин-синтезирующую активность в стенках кровеносных сосудов. В отличие от гепарина действуют медленно и продолжительно, обладают кумулятивным эффектом.

Непрямые антикоагулянты применяют для профилактики и лечения венозных тромбозов и эмболий, при тромботической форме ишемического инсульта.

**Циннаризин** (стугерон) — N-бензгидрил-N'-транс-цинналоил-пиперазин) является производным пиперазина.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме отмечается через 1—3 ч. В крови препарат связывается с белками плазмы (до 91 % введенной дозы). Циннаризин полностью подвергается биотрансформации и выводится в виде метаболитов с калом (2/3) и мочой (1/3).

**Фармакодинамика.** Циннаризин улучшает кровообращение в мозге, коронарное и периферическое кровообращение, имеет высокую тропность к сосудам головного мозга, уменьшает их спазм, реакцию на прессорные вещества (норадреналин, ангиотензин, простагландины  $F_{2\alpha}$  и др.), уменьшая агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, улучшает микроциркуляцию и повышает устойчивость тканей к гипоксии.

Механизм сосудорасширяющего действия препарата связан с блокадой поступления  $Ca^{2+}$  через медленные кальцевые каналы и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Циннаризин является селективным блокатором кальцевых каналов IV типа.

Тонус гладкой мускулатуры сосудов в основном зависит от концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$ . При ишемии, гипоксии и других патологических состояниях повышенная концентрация  $Ca^{2+}$  может приводить к спазму гладких мышц сосудистой стенки, увеличению потребности



тканей в кислороде, значительному усилению клеточного метаболизма, повышению агрегации тромбоцитов, к различным деструктивным процессам. Поэтому при лечении ишемии мозга важное значение имеют антагонисты кальция с избирательным цереброваскулярным действием, такие как циннаризин, а также нимодипин и др.

**Показания к применению:** лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения, связанных с черепно-мозговой травмой, атеросклерозом и спазмом сосудов мозга, гипертонической болезнью, мигренью, морской и воздушной болезнью; нарушения периферического кровообращения; аллергические заболевания.

**Побочные эффекты:** сухость во рту, диспепсия, при передозировке — сонливость, кожные аллергические реакции.

**Флунаризин** обладает большей (по сравнению с циннаризином) вазодилатирующей активностью в отношении мозговых сосудов.

В практике спортивной подготовки эти препараты используются в подготовительный и соревновательный период именно для улучшения мозгового кровообращения и обменных процессов, особенно у представителей сложнокоординационных видов спорта.

**Нимодипин** (нимотоп) по химической структуре — это 2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты метоксиэтиловый-изопропиловый диэфир.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь 50 % препарата адсорбируется в пищеварительном канале. Он имеет низкую биодоступность, что обусловлено его интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень. Максимальная концентрация нимодипина в плазме крови отмечается через 0,6—1,6 ч. Препарат имеет высокую липофильность и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Фармакодинамика.** Особенностью действия нимодипина является избирательное влияние на сосуды головного мозга. Он предотвращает или устраняет спазм сосудов, улучшает мозговое кровообращение и функциональное состояние нейронов мозга, повышает устойчивость клеток головного мозга к ишемии. Препарат улучшает память и способность к концентрации внимания.

Механизм действия нимодипина заключается в избирательном взаимодействии с кальциевыми каналами L-типа и блокадой транспорта  $Ca^{2+}$  в гладкомышечные клетки сосудов.

**Показания к применению:** спазм сосудов головного мозга, ишемические нарушения мозгового

кровообращения (нарушение памяти, снижение интеллектуальных способностей, затруднение концентрации внимания).

**Побочные эффекты:** резкое снижение АД, периферические отеки, гиперемия лица, брадикардия, расстройство ЖКТ, повышенная возбудимость ЦНС или депрессия.

В связи с большим количеством побочных эффектов в схемах спортивной подготовки встречается редко.

**Ницерголин** (сермион) является структурным аналогом алкалоидов спорыньи, содержащим остаток никотиновой кислоты.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В крови 90 % препарата связывается с белками плазмы, в печени подвергается биотрансформации с образованием двух метаболитов. Выводится в основном с мочой и незначительно — с желчью.

**Фармакодинамика.** Расширяет сосуды мозга, улучшает мозговой кровоток. Повышает утилизацию кислорода и глюкозы клетками головного мозга, положительно влияет на биоэлектрическую активность мозга. Проявляет спазмолитическое действие в отношении периферических сосудов. Препарат улучшает реологические свойства крови, оказывает антиагрегантный эффект.

Механизм вазодилататорного действия ницерголина обусловлен  $\alpha$ -адреноблокирующим действием и блокадой кальциевых каналов.

**Показания к применению:** нарушения мозгового и периферического кровообращения, возрастные нарушения интеллектуальной деятельности, снижение памяти.

**Побочные эффекты:** снижение АД, головокружение, сонливость или бессонница, гиперемия кожи лица и верхней половины туловища, нарушение функции пищеварительного канала.

К препаратам на основе растения барвинка малого (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Rgl. et Schmalh) относятся винпоцетин (кавинтон), оксибрал (винкамин).

**Винпоцетин** (кавинтон) — этиловый эфир аповинкаминовой кислоты является полусинтетическим производным алкалоида девинкана.

**Фармакокинетика.** При приеме препарата внутрь максимальная концентрация отмечается через 60 мин, биодоступность составляет 70 %. Период полувыведения после приема внутрь — 4,8 ч.

**Фармакодинамика.** Кавинтон расширяет сосуды мозга, улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом. Не вызывает фе-



номена "обкрадывания". при его применении кровоснабжение интактной области мозга не изменяется. Улучшает микроциркуляцию, повышает эластичность и способность эритроцитов к деформации, уменьшает повышенную вязкость крови преимущественно за счет эритроцитарного звена, устраняет гипоксию. Препарат улучшает метаболические процессы в ткани мозга за счет усиления окисления глюкозы, увеличивая тем самым выработку энергии и повышая общую активность организма.

Механизм действия кавинтона обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы — фермента, который катализирует превращение АТФ в цАМФ. В результате действия препарата приводит к накоплению цАМФ в тканях, вызывает расширение сосудов мозга, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

**Показания к применению:** нарушения мозгового кровообращения различной этиологии (после инсульта, травм, инфекционных заболеваний, интоксикаций), сопровождающиеся психическими расстройствами (нарушение памяти, головная боль, головокружение, афазия, апраксия, двигательные расстройства), атеросклеротическое поражение сосудов глаз, слухового и вестибулярного анализаторов.

**Побочные эффекты:** снижение АД, тахикардия, экстрасистолия.

**Оксибрал** — препарат алкалоида винкамина, также имеющего растительное происхождение.

**Фармакокинетика.** Оксибрал быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, поступает в кровь, где 64 % его связывается с белками плазмы крови. В печени почти полностью подвергается биотрансформации. Метаболиты и небольшое количество (4—6 %) в неизмененном виде выводятся почками. Период полувыведения составляет 60—90 мин.

**Фармакодинамика.** Оксибрал сочетает ноотропное, вазоактивное и метаболическое действие, обладает избирательным влиянием на сосуды мозга, улучшает мозговое кровообращение, повышает снабжение нейронов кислородом, уменьшая гипоксию. Препарат способствует утилизации глюкозы и выработке энергии, улучшает деятельность головного мозга. Механизм сосудорасширяющего действия аналогичен таковому у винпоцетина.

**Показания к применению:** нарушение мозгового кровообращения (ухудшение памяти, нарушение концентрации внимания, состояние после инсульта, черепно-мозговой травмы, нарушение ориентации во времени и пространстве), для улучшения интеллектуальных способностей.

Применение в практике спортивной подготовки: для улучшения регуляции и поддержания функций головного мозга в тех случаях, когда требуется повышение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций (сложнокоординационные виды спорта, единоборства, спортивные игры).

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**Пентоксифиллин** (трентал) является производным метилксантина.

**Фармакокинетика.** Препарат практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация его в крови отмечается через 1 ч. В печени подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита; период полувыведения составляет 1,6 ч. Выводится в основном почками в виде метаболитов, менее 4 % введенной дозы выводится с калом.

**Фармакодинамика.** Улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови и обеспечение тканей, в наибольшей степени — головного мозга и конечностей, кислородом, чему способствует наличие у трентала сосудорасширяющего действия и положительного инотропного эффекта. Угнетает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, усиливает фибринолиз и тем самым позитивно влияет на реологические свойства крови.

Механизм действия пентоксифиллина сходен с таковым у кавинтона и обусловлен угнетением активности фермента фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов, клетках крови, а также в мозгу и в других тканях.

**Показания к применению:** нарушение мозгового и периферического кровообращения атеросклеротического и спастического происхождения, сосудистые заболевания органов зрения и слуха.

**Побочные эффекты:** нарушение функции ЖКТ, покраснение лица, чувство жара, тахикардия, снижение артериального давления.

Комбинированные препараты сочетают метаболические и вазоактивные свойства, что позволяет достичь наилучшего эффекта за более короткое время и уменьшить дозы активных веществ по сравнению с их отдельным применением.

**Фезам** — комбинированный препарат, содержащий в одной капсуле пирацетам и циннаризин. Улучшает мозговой метаболизм и мозговое кровообращение, обладает выраженным действием при гипоксии ткани головного мозга. В связи с наличием в составе циннаризина препарат оказывает седативное действие; терапевтический эффект проявляется после длительного применения (не ранее, чем к концу третьей недели).



**Показания к применению:** нарушение мозгового кровообращения, нарушения памяти, мыслительной функции и концентрации внимания, энцефалопатия, синдром Меньера, профилактика мигрени. Фезам рекомендуется в случаях, когда применение исключительно пирацетама вызывает у больных состояние тревоги, бессонницы.

**Побочные эффекты:** повышенная чувствительность, кожные высыпания, фоточувствительность.

**Тиоцетам** — комбинированный препарат, содержащий пирацетам и тиотриазолин, которые проявляют взаимопотенцирующее действие. Препарат имеет церебропротекторные и ноотропные свойства, обладает антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующими эффектами, за счет пирацетама способствует процессу обучения, улучшает память.

Церебропротекторное действие тиотриазолина обусловлено противоишемическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным влиянием, способностью улучшать реологические свойства крови.

**Показания к применению:** нарушения кровообращения и обменных процессов в мозгу различного генеза, в том числе на фоне сердечно-сосудистой патологии (хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), заболеваний печени (хронический гепатит, цирроз), вирусных инфекций, что обусловлено кардиопротекторным, гепатопротекторным и иммуномодулирующим действием тиотриазолина.

**Побочные эффекты:** возможны возбуждение, тремор, нарушение сна или сонливость, головокружение, диспепсические явления, что связано с влиянием пирацетама.

**Рилутек** (рилузол) блокирует процесс высвобождения глутамата и предупреждает нейродегенеративные повреждения мозга.

**Показания к применению:** боковой амиотрофический склероз.

**Побочные эффекты:** астения, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, тахикардия, парестезия, редко анафилактические реакции.

**Нафтидрофурил** (энелбин) оказывает миотропное, спазмолитическое действие, снижает тонус артерий и общее периферическое сосудистое сопротивление, улучшает перфузию тканей, в том числе и ЦНС, стимулирует энергетический обмен, активность сукцинатдегидрогеназы.

**Показания к применению:** нарушения мозгового и периферического кровообращения.

**Побочные эффекты:** боль в эпигастриальной области, кожная сыпь, беспокойство, головокруже-

ние, утомляемость, головная боль, артериальная гипотензия, ортостатические реакции.

Два последних препарата не нашли применения в спортивной медицине.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Ишемический процесс рассматривается в качестве универсального механизма гибели клеток. В целях предотвращения нейронального повреждения при ишемии используют препараты с нейропротекторной активностью. Многообразие механизмов действия препаратов позволяет в целом улучшить окислительный метаболизм, уменьшить процессы свободнорадикального окисления и повысить активность антиоксидантной защиты, оказать позитивное влияние на нейротрансмиттеры, улучшить гемодинамику, что особенно важно при интенсивных физических нагрузках. Нейропротекторы являются эффективными средствами для профилактической фармакологической защиты нервной ткани в экстремальных условиях, при интенсивной физической и умственной нагрузке, смене часовых и климатических поясов, что наблюдается во время тренировки, соревнований, нейроэмоционального стресса у спортсменов.

#### **Формы выпуска препаратов**

**Mexidolum** — таблетки по 0,125 г; ампулы по 2 мл 5 %-го раствора

**Emoxipinum** — флаконы по 5 мл; ампулы по 1 мл 1 %-го или 3 %-го раствора; ампулы по 5 мл 3 %-го раствора для внутривенного и внутримышечного введения; глазные капли 1 %-е

**Pyracetamum** — таблетки по 0,2; 0,4 г; капсулы по 0,4 г; ампулы по 5 мл 20 %-го раствора

**Cerebrolysin** — ампулы по 1; 5; 10 мл

**Semaxum** — капли назальные

**Picamilon** — таблетки по 0,01; 0,02; 0,05 г

**Fezam** — капсулы

**Cinnarizine** — таблетки по 0,01 г

**Nimodipinum** — таблетки по 0,03 г; флаконы по 50 мл 0,02 %-го раствора

**Nicergolinum** — таблетки по 0,01 г

**Vinprocetinum** — таблетки по 0,005 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

**Vincapan (Vincamin)** — таблетки по 0,01 г

**Pentoxiphyllinum** — таблетки по 0,1; 0,3; 0,4; 0,6 г; ампулы по 5 мл 2 %-го раствора

**Complamin (Xantinoli nicotinas)** — драже 0,15; 0,3 г; ампулы по 2 мл 15 %-го и по 10 мл 15 %-го раствора

**Thiocetam** — таблетки, покрытые оболочкой

**Oxibralum** — капсулы



## КАРДИОПРОТЕКТОРЫ

Фармакологические препараты метаболического и цитопротекторного действия, применяемые для коррекции функционального состояния миокарда, обозначают термином "кардиопротекторы", который появился в 90-х годах XX в., когда сформулировались представления о важнейшей роли биохимических изменений в патогенезе ишемической болезни сердца

Миокард постоянно нуждается в доставке кислорода, обеспечивающего процесс окислительного фосфорилирования. Ишемию/гипоксию можно трактовать как дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. Если доставка кислорода не соответствует потребностям кардиомиоцитов, как у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), так и здоровых людей в условиях чрезмерных физических и эмоциональных нагрузок, функциональное состояние клеток сердечной мышцы ухудшается и возникают клинические симптомы стенокардии.

Универсальным механизмом приспособления клетки к изменяющимся условиям существования является перестройка обмена веществ и энергии. На современном этапе развития фармакологии разработан и испытан целый арсенал фармакологических средств, обладающих широким спектром действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления, в том числе и в сердечной мышце.

Основные направления коррекции фармакологическими средствами метаболического действия: улучшение энергетического обмена (усиление синтеза макроэргов, расширение их резервного пула, более экономное и эффективное использование в различных биохимических процессах; снижение степени утомления); коррекция пластического обмена (ускорение формирования структурного "следа" адаптации, профилактики дистрофических процессов, ускорение процессов реабилитации); защита клеточных структур от пероксидного и свободнорадикального окисления; оптимизация нейроэндокринной регуляции.

Механизмы кардиопротекции разнообразны и многоплановы. При отсутствии гипоксии кардиомиоциты "получают" АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса, и основными источниками энергии выступают глюкоза и сво-

бодные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении миокарда 60—90 % ацетил-КоА образуется за счет окисления свободных жирных кислот, а остальные 10—40 % — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК). Примерно половина ПВК внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Катаболизм СЖК по сравнению с гликолизом требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного числа АТФ. При достаточном поступлении кислорода в клетку глюкозная и жирнокислотная системы энергообеспечения находятся в состоянии динамического равновесия. В условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот. Вследствие этого в митохондриях происходит накопление недоокисленных активированных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотид-трансферазу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждением мембраны клеток.

Улучшить энергетический статус клетки можно с помощью:

- повышения эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий;
- ослабления ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержанием активности сукцинатоксидазного звена;
- возмещения утраченных компонентов дыхательной цепи;
- формирования искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь;
- экономизации использования кислорода и снижения кислородного запроса тканей ослаблением дыхательного контроля в митохондриях либо ингибированием путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление — терморегуляторное, микросомальное и др., неферментативное окисление липидов);
- увеличения образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата;
- снижения расходования АТФ клеткой на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях



(различные синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и др.);

- введения извне высокоэнергетических соединений.

В связи с этим кардиопротекторы можно условно разделить на прямые и непрямые. Действие прямых кардиопротекторов обусловлено как местными (стабилизация мембран, влияние на обмен веществ непосредственно в кардиомиоцитах, сосудорасширяющий эффект), так и центральными воздействиями (регуляция сосудистого тонуса через влияние на структуры ЦНС). Кардиопротекторы непрямого действия уменьшают нагрузку на миокард и поэтому снижают или предупреждают нарушения функционирования сердечной мышцы.

#### **Классификация кардиопротекторов прямого действия**

1. Препараты, регулирующие обмен веществ в миокарде

1.1. Препараты с преимущественным воздействием на энергетические процессы — триметазидин, ритмокор, мексикор (мексидол), кардонат, креатинфосфат (неотон), таурин (дибикор), кратал, милдронат, АТФ-ЛОНГ, натрия аденозинтрифосфат, аспаркам (панангин) и др.

1.2. Анаболические средства стероидной и нестероидной структуры — метандиенон, ретабол, калия оротат, магнерот, рибоксин и др.

1.3. Антиоксидантные средства — токоферола ацетат, кверцетин, корвитин, липофлавон, липин, тиотриазолин, никотинамид, ритмокор, кораргин, кислота аскорбиновая, церулоплазмин и др.

1.4. Электроноакцепторы — убихинон, цитохром С, рибофлавин, энергостим и др.

2. Препараты, влияющие на электролитный баланс в сердечной мышце

2.1. Селективные блокаторы медленных кальциевых каналов — верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин, лацидипин и др.

2.2. Ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -каналов — амилорид, карипозид и др.

2.3. Средства, открывающие АТФ-зависимые  $\text{K}^+$ -каналы — никорандил и др.

3. Препараты, стабилизирующие мембрану клеток миокарда

3.1. Противоаритмические средства — амиодарон, соталол, гилуритмал, неогилуритмал, дизопирамид, лидокаина гидрохлорид, мексилетин, этализин, пропафенон, флексанид и др.

4. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде

4.1. Органические нитраты — нитроглицерин, нитронг, изосорбида динитрат, коронаролитики подобного механизма действия — молсидомин.

4.2.  $\beta$ -Адреноблокаторы — анаприлин, атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол, небиволол, целипролол, эсмолол и др.,  $\alpha$ ,  $\beta$ -адреноблокаторы — карведилол, лабетолол и др.

4.3. Препарат натрийуретического пептида — нисеретид.

#### **Классификация кардиопротекторов непрямого действия**

1. Антигипертензивные средства различного механизма действия

1.1. Диуретики — гидрохлортиазид, клопамид, индапамид, фуросемид, спиронолактон, эплеренон и др.

1.2. Ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, берлиприл, лизиноприл, фозиноприл, рамиприл, периндоприл и др.

1.3. Блокаторы рецепторов анготензина II — лозартан, ирбесартан, эпросартан, кандесартан, телмисартан, вальсартан и др.

1.4. Антагонисты эндотелина (бозентан), блокаторы нейтральной эндопептидазы (кандоксатрил), препараты, имеющие также свойства ингибиторов АПФ — оманатрилат.

2. Средства, влияющие на реологические свойства крови

2.1. Ингибирующие агрегацию тромбоцитов — кислота ацетилсалициловая, ацелизин, тиклопидин, клопидогрель, тирофибан, эптифибатид и др.

2.2. Антикоагулянты — гепарин, низкомолекулярные фракционированные гепарины (фраксипарин, эноксипарин, делтапарин, фондапаринус, варфарин), синкумар, фенилин и др.

3. Лекарственные средства, влияющие на липидный обмен

3.1. Гиполипидемические средства — статины (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и др.), фибраты (фенофибрат, безафибрат, этофибрат и др.).

3.2. Препараты ненасыщенных жирных кислот — теком, линетол, эссенциале, эпадол, омакор, липостабил, омега-3 и другие.

В спортивной медицине особое внимание уделяют препаратам, которые регулируют обмен веществ в миокарде, особенно в условиях гипоксии. Остальные лекарственные средства назначают в восстановительный период, при возникновении нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы вследствие чрезмерных перегрузок, неправильного режима и других причин.



Применение в спортивной подготовке кардиопротекторов антигипоксантаго действия определяется не только представлениями о направленности основного эффекта таких лекарственных средств, но и доступностью для практических врачей информации, которая формируется результатами научных разработок и рекламой производителей таких препаратов. При этом следует учитывать, что назначение препаратов зависит от типа выполняемой работы и тренировочного цикла. В частности, применение субстратных антигипоксантаго-кардиопротекторов и пластических регуляторов обменных процессов более целесообразно в соревновательный период. Регуляторные антигипоксантаго показаны, в основном, на фоне базовых нагрузок, развивающих адаптационные возможности кардиореспираторной системы у атлетов, специализирующихся в циклических видах спорта.

Ведущее место по экстренности воздействия на фоне развитой картины тканевой гипоксии занимают субстратные антигипоксантаго. Первыми из них можно считать глутаминовую, аспарагиновую и янтарную кислоты, а также их соли. Хотя потенциал защитного действия этих средств при гипоксии миокарда достаточно ограничен, многочисленными исследованиями доказано активирование ими процессов окислительного фосфорилирования. По-видимому, это связано с тем, что глутаминовая и янтарная кислоты восстанавливают субстратный фонд цикла Кребса за счет образования  $\alpha$ -кетоглутаровой и щавелевоуксусной кислот, что приводит к НАДН-зависимому восстановлению фумарата.

Центральное место среди антигипоксантаго, по нашему опыту, занимают вещества, основной точкой приложения которых должна являться *активация анаэробной продукции макроэргов на фоне дефицита кислорода*. Эти вещества могут быть объединены в две группы, первая из которых в той или иной мере доступна каждому спортивному врачу.

Это обычные субстраты гликолиза — сама глюкоза и фосфорилированные производные гексоз — глюкозо-6-фосфат и фруктозо-1,6-дифосфат (в виде препарата езафосфины). Возможность антигипоксического эффекта субстратов гликолиза связывали, прежде всего, с экономией собственных макроэргических фосфатов клеток, расходуемых на предварительное фосфорилирование гексоз. К сожалению, надежды на защитный эффект фосфорилированных углеводов при гипоксии не оправдались. При различных формах гипок-

сии получены лишь умеренные благоприятные изменения от применения глюкозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-фосфата и их смеси — гексозофосфата. Установлено, что по антигипоксической активности различные фосфорилированные углеводы мало отличаются друг от друга. Считается, что мембраны клеток практически не проницаемы для всех промежуточных продуктов гликолиза, что снижает ценность этих средств как антигипоксантаго и объясняет их приблизительно одинаковую эффективность в условиях гипоксии.

Полагаем, что в условиях необходимости применения этих средств у каждого спортсмена принятие решения о конкретных препаратах для достижения необходимого антигипоксического эффекта должно идти по пути внутривенного введения глюкозированных растворов с максимальными дозами инсулина. Использование в таких обстоятельствах, как и при других формах миокардиальной слабости, концентрированных растворов глюкозы с инсулином в дозах, достигающих 1 МЕ на 0,5—1 г гексозы, способствует профилактике повреждения миокарда, которое в значительной степени можно связывать с органической гипоксией.

Широко известное применение так называемой поляризующей смеси, предложенной Н. Laborit, основано на том же эффекте — на переключении метаболизма миокарда, в той или иной мере поврежденного недостатком кислорода, с неэкономичного окисления свободных жирных кислот на глюкозу, энергетически более выгодную как субстрат в условиях гипоксии. Гипоксичный миокард является наиболее благоприятным объектом для такого терапевтического воздействия, поскольку даже в обычных условиях в нем лишь 25—30 %  $O_2$  расходуется на окисление глюкозы, остальное количество  $O_2$  идет на окисление жирных кислот и лактата. Показано, что применение поляризующей смеси при остром инфаркте миокарда почти на 100 % тормозит окисление свободных жирных кислот и в 2—3 раза повышает поглощение поврежденным сердцем глюкозы.

Для усиления гликолиза, в том числе для усиления эффективности "поляризующей смеси" целесообразно применять ритмокор, являющийся стимулятором пентозного шунта окисления глюкозы. Окисление глюкозы в пентозофосфатном шунте имеет свои преимущества по той причине, что функционирование шунта практически автономно, т. е. не зависит от наличия кислорода: на каждый 1 моль окисляемой глюкозы образуется 1 моль глюкозофосфата, глицеральальдегида



и рибозофосфатов, направляющихся в реакции гликолиза на стадиях, ниже лимитирующих, что способствует его пролонгации. Применение препарата показано как в базовый период, так и непосредственно во время соревнований. Внутривенное введение препарата стимулирует кислород-транспортную функцию эритроцитов, опосредованную путем накопления глицеральдегида и 2,3-фосфоглицериновой кислоты, что сопровождается усилением отдачи гемоглобином кислорода и устранением циркуляторной гипоксии. Препарат применяют перорально для повышения адаптационных возможностей кардиореспираторной системы в базовый период подготовки курсами по 21 дню (по 2 капсулы 2 раза в день). В случае необходимости увеличения кислородной емкости работы возможно внутривенное введение 10 %-го раствора по 10 мл на изотоническом растворе натрия хлорида за 2—3 ч до нагрузок.

Попытки широкого применения препаратов экзогенной АТФ оказались несостоятельными в силу ее быстрого разрушения ферментами. Использование же АТФ в виде координационного комплекса в препаратах АТФ-ЛОНГ и этон было более эффективным в связи с тем, что их молекулы менее подвержены гидролитическому расщеплению ферментами. По устойчивости к деаминазе АТФ-ЛОНГ и этон в 2,5 раза превосходят собственно АТФ. Механизм действия АТФ-ЛОНГ и этона связан в первую очередь с влиянием на пуриновые рецепторы сердца, что ограничивает "кальциевую" перегрузку и способствует пролонгированию и экономизации энергообразования. АТФ-ЛОНГ обладает выраженной актопротекторной активностью при нагрузках, во время которых вырабатывается выносливость.

Препарат АТФ-ЛОНГ способствует повышению выносливости у спортсменов, специализирующихся в игровых, циклических и скоростно-силовых видах спорта. Результаты исследований показали, что курсовой прием АТФ-ЛОНГ способствует лучшей переносимости спортсменами тренировочных нагрузок, повышает выносливость и улучшает скоростно-силовые показатели. Однократное применение АТФ-ЛОНГ способствует увеличению у спортсменов критической мощности во время выполнения работы тестирующей нагрузки на фоне более экономичной работы, которая проявляется в меньшем накоплении молочной кислоты при большем объеме работы. При этом повышается стойкость организма к физическим нагрузкам. Препараты принимают сублингвально (подъязычно) по 0,02—0,01 г за 2—3 ч до нагрузки.

Этон отличается от препарата АТФ-ЛОНГ тем, что содержит в своем составе не гистидин, а пентагидроксикапроновую кислоту, являющуюся регулятором пентозного шунта.

Известный рывок в лечении органических гипоксических поражений начался после внедрения в клиническую практику препаратов экзогенного фосфокреатина. Как известно, физиологической функцией последнего считается обеспечение внутриклеточного транспорта энергии в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры, мозга и некоторых специфических клетках, таких, как клетки сетчатки глаза и сперматозоиды. Фосфокреатин, который содержится в нормальных кардиомиоцитах в высокой концентрации, следует рассматривать как один из естественных факторов стабилизации клеточных мембран. Исчезновение его из кардиомиоцитов при ишемии может являться одной из причин дестабилизации и повреждения их мембран. На основании значительных по объему и разносторонних экспериментальных исследований было показано, что экзогенный фосфокреатин, вводимый в кровь в больших дозах, оказывает существенное влияние на энергетику, структурную целостность мембран ишемических кардиомиоцитов и их сократительную функцию. Считается, что механизм защитного действия экзогенного фосфокреатина сложен и состоит, по крайней мере, из трехклеточных компонентов и одного внеклеточного, в том числе:

- проникновение фосфокреатина внутрь клетки и непосредственное участие в поддержании локальных клеточных пулов АТФ, которая, по Сент-Дьерди, является "энергетической разменной монетой";
- ингибирование деградации миокардиальных аденилнуклеотидов на стадии 5'-нуклеотидазы сарколеммы кардиомиоцитов;
- ингибирование накопления лизофосфоглицеридов в ишемическом миокарде и сохранение интактности сарколеммы;
- ингибирование агрегации тромбоцитов на первой стадии путем удаления АДФ во внеклеточной креатинкиназной реакции и увеличения пластичности мембран циркулирующих эритроцитов.

Таким образом, на фоне действия экзогенного фосфокреатина происходит уменьшение функциональных проявлений ишемии миокарда, аритмогенной активности ишемического очага, избыточной активации ПОЛ. Промышленный препарат фосфокреатинина — неотон (Alfa Schipparelli Wassermann) применяется в неотлож-



ной кардиологии в возможно максимально ранние сроки после появления первых симптомов острого инфаркта миокарда. Обычно болюсно вводится 2 г препарата с последующей капельной инфузией в течение 2 ч со скоростью 3—4 г в час. Поддерживающая терапия на протяжении последующих 5 дней составляет 4—8 г неотона в сутки. При этом наблюдается как отчетливая стабильность центральной гемодинамики после включения зоны ишемии вследствие защиты кардиомиоцитов от токсических реперфузионных метаболитов, так и защита от гипоксического повреждения миоцитов скелетной мускулатуры или клеток другого ишемизированного органа.

В спортивной практике неотон нашел применение как препарат мобилизирующего действия. Полная схема состоит в назначении 2—4 г препарата за 24—48 часов до соревнований.

Неудобство использования препарата связано с применением внутривенных инфузий, что запрещено WADA без особых предписаний. В этой связи привлекает внимание появление на фармацевтическом рынке первого отечественного препарата фосфокреатина для перорального применения — реатона ("ФарКоС", Украина). Каждая таблетка содержит 0,5 г разнолигандного координационного гидрофильного стабилизированного комплекса фосфокреатина с ионами магния и АТФ. Препарат апробирован в схемах фармакологического сопровождения работы на выносливость, на улучшение скоростно-силовых характеристик, а так же как активатор восстановительных процессов. Реатон принимают подязычно по 2 таблетки с интервалом 1—2 ч 2—3 раза в день.

Некоторое время тому назад за рубежом, а затем и у нас, появились работы по использованию как субстратного антигипоксанта солей янтарной кислоты, под влиянием которых значительно уменьшается или полностью компенсируется постгипоксический метаболический ацидоз различного происхождения. Такой эффект связывают, прежде всего, с энергодающим воздействием сукцината. Результатом является увеличение синтеза АТФ, торможение гликолиза и усиление глюконеогенеза.

Окисление сукцината — необходимое условие каталитического влияния любой из карбоновых кислот как эндогенных субстратов, например малата или фумарата, на усвоение тканями кислорода. Этот феномен был объяснен Кребсом, который показал, что последовательность реакции окисления ряда ди- и трикарбоновых кислот замкнута в цикл, позже названный его именем, при-

чем для поддержания нормального тканевого дыхания теоретически достаточно поступления лишь активированной уксусной кислоты (ацетил-КоА), а другие субстраты могут и не расходоваться.

Сукцинат является стимулятором синтеза восстановительных факторов в клетке. Выявлен феномен быстрого окисления сукцината в клеточной цитоплазме при участии фермента сукцинатдегидрогеназы, которое сопровождается восстановлением пула динуклеотидов. Феномен, отмечаемый при внесении во внутреннюю среду избытка янтарной кислоты, получил название монополизации сукцинатом дыхательной цепи окисления. Биологическое значение этого явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и повышении их антиоксидантной активности.

Наиболее значительную группу веществ, которые можно было отнести к регуляторным антигипоксантам, долгое время составляли неспецифические активаторы ферментных и коферментных систем. Их рассматривали в качестве единственно клинически доступных лекарственных средств этого плана; к ним относятся:

- витамины группы В — никотинамид, кокарбоксилаза, пиридоксин, пангамовая и фолиевая кислоты (кальция фолат), в меньшей степени — цианокобаламин;

- тиоловые производные — унитиол, ацетилцистеин;

- производные пиримидина.

Их эффективность в клинической медицине оказалась весьма умеренной, а зачастую и не доказанной в стендовых испытаниях для повышения спортивной работоспособности. Так, для превращения никотинамида в НАД необходим ряд реакций направленного синтеза, которые ингибируются недостатком кислорода, а потому окончательный антигипоксический эффект никотинамида невелик и нестабилен. Тиамин и производный от него кофермент — кокарбоксилаза входят в состав многих клеточных дегидрогеназ, катализирующих окислительное декарбоксилирование кетокислот (пировиноградной и  $\alpha$ -кетоглутаровой). Но даже большие дозы кофермента, не говоря об исходном тиамине, вряд ли могут проникнуть в клетку без дефосфорилирования, несомненно, энергозависимого. Антигипоксическое действие часто применяемых в сочетании с кокарбоксилазой аскорбиновой кислоты и рибофлавина невелико.

Эффективность кокарбоксилазы как восстановителя заслуживает внимания по той причине, что она регулирует скорость образования лактата



в условиях дефицита инсулина (гипоинсулинемия), который развивается через 6—8 часов после соревнований или иных интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок и связан, как полагают, с выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую фазу физических нагрузок. В этой связи усиление транскетолазной реакции пентозного шунта под влиянием кокарбоксилазы увеличивает образование пирувата из лактата и его утилизацию в цикле Кори.

Представляется перспективным применение кокарбоксилазы в виде координационного комплекса с глицином и бетаином в составе препарата алактон. За счет усиления в печени реакций трансметилирования под влиянием бетаина и усиления образования НАДФН, основного источника энергии для реакции нейтрализации ксенобиотиков, алактон ускоряет восстановительные процессы в условиях физических нагрузок, оказывает актопротекторное действие, повышает детоксикационную функцию печени.

Значительный интерес в практическом плане представляют вещества, обнаруженные среди производных гуанилмочевин — гутимин и его производные, которые обладают очень широким спектром действия. Препараты гутиминового ряда второго поколения (амтизол, тримин) не только активируют гликолиз, но и снижают уровень лактата в цитоплазме, внеклеточной жидкости, крови и тканях (за исключением печени), нормализуя таким образом нарушенное в результате гипоксии кислотно-основное равновесие. Ресинтез глюкозы при этом происходит не за счет переключения цикла Кребса на преимущественное окисление пирувата, а в глюкозо-лактатном цикле Кори либо в глюкозо-аланиновом цикле.

Показано, что дериват тиомочевин — амтизол-сукцинат как циклическое производное гутимина наиболее активен в предупреждении кислородной недостаточности после постоперационной и посттрансфузионной гипоксии, острого падения сердечной деятельности на фоне инфаркта миокарда и после операций на открытом сердце (септический шок). Дозировка амтизола косвенно подтверждает его регуляторный характер как антигипоксанта: болюсная — 2—3 мг·кг<sup>-1</sup>, суточная — 5—8 мг·кг<sup>-1</sup> массы тела на фоне наибольшей выраженности гипоксии.

У амтизола обнаружен четкий положительный инотропный эффект, а также способность препятствовать гиперкоагуляции и развитию постоперационной тромбофилии на фоне дефицита кислорода и энергодающих субстратов. Он об-

ладает выраженным мембраностабилизирующим действием, о чем свидетельствует способность снижать интенсивность ПОЛ.

В качестве клинически доступного регуляторного антигипоксанта может также рассматриваться депротеинизированный гемолизат крови молочных телят, содержащий широкий спектр низкомолекулярных веществ (гликолипиды, нуклеозиды и нуклеотиды, олигопептиды и аминокислоты). Препараты такого гемолизата — солкосерил и актовегин — применяются в больших дозах (до 2 г в сутки) для предупреждения состояний, в патогенезе которых определенное значение имеет гипоксия. Некоторая неудовлетворенность эффектом, скорее всего, связана с недифференцированным применением лекарств. Препараты могут ускорять течение восстановительных процессов, но вряд ли их можно рассматривать как средства мобилизирующего действия, что широко практикуется среди практических врачей, в том числе и спортивных.

Другой препарат подобного действия — убинон (убинон, coenzyme Q); опережающее защитное действие его при гипоксии оказывается исключительным, например, полное восстановление функции головного мозга после 15-минутной остановки кровообращения. Не исключено, что основное воздействие этого препарата сопряжено с его антиоксидантным влиянием. К сожалению, применение убинона (по 30 мг 3—4 раза в день) на фоне уже развившейся гипоксии дает меньший эффект.

В основе механизма действия бемитила лежит активация синтеза РНК в разных клетках, приводящая к усилению синтеза белка, что обусловлено его взаимодействием с геномом, вероятно, вследствие структурного сходства бензимидазола с пуриновыми основаниями — аденином и гуанином. Данный эффект не является органо- или тканеспецифичным, однако он всегда более выражен в тех органах и тканях, в которых активно протекают процессы синтеза РНК и, следовательно, белка.

Лекарственные средства, обладающие четким кардиоцитопротекторным эффектом, основанном на ингибировании образования свободных жирных кислот в кардиомиоцитах — триметазидин и милдронат — требуют дифференцированного назначения. Их применение как мобилизирующих препаратов допустимо в переходный и базовый периоды, но вряд ли может быть оправданно в период соревнований. По данным экспериментальных и клинических исследований, триметазидин



препятствует возникновению метаболических нарушений, индуцированных ишемией миокардиального синцития, сохраняя тем самым структуру и функцию этой ткани. Триметазидин блокирует последний фермент цикла окисления свободных жирных кислот — 3-кетоацил КоА-тиолазу, что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергетического образования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады  $\beta$ -окисления жирных кислот. Однако следует отметить, что при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Применяемый в опережающем режиме триметазидин сохраняет энергетический потенциал сердечной мышцы, корригирует нарушения ионного равновесия, препятствуя возникновению внутриклеточного ацидоза и накоплению ионов кальция и натрия, предотвращая неблагоприятное влияние свободных радикалов. Однако воздействие препарата оказывается явно недостаточным, если его используют уже после возникновения ишемического повреждения, когда эффект "истинного" антигипоксанта должен быть наибольшим.

О влиянии триметазидина на физическую работоспособность при отсутствии патологии известно, что предварительное (за 30 мин до физической нагрузки в виде плавания) внутрибрюшинное введение крысам препарата в дозе  $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  не проявило никакого актопротекторного действия (Мороз с соавт., 2002). В научной и научно-методической литературе отсутствуют данные, касающиеся эффективности применения триметазидина в практике спортивной подготовки. В тоже время Г. А. Макарова, основываясь на результатах собственных наблюдений (триметазидин в соединении с магнеротом назначали на 2—3 нед в суточных дозах 40 и 1000 мг членам сборных команд по гребле на байдарках и каноэ и велосипедным шоссейным гонкам соответственно на общеподготовительном и специальноподготовительном этапе подготовительного периода одного макроцикла), предполагает, что препарат заслуживает внимания прежде всего как средство, которое позволяет предотвратить негативные изменения, выявленные на электрокардиограмме, на фоне больших объемов нагрузок аэробной и аэробно-анаэробной направленности.

Милдронат, синтезированный в начале 80-х годов прошлого века в Институте органического синтеза Латвии, является одним из сильней-

ших ингибиторов  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, уменьшает интенсивность  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии. Это происходит в силу того, что препарат тормозит поступление в клетку L-карнитина, который, в свою очередь, обеспечивает перенос жирных кислот через мембрану. Милдронат обратимо ограничивает скорость биосинтеза L-карнитина из его предшественника —  $\gamma$ -бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот. Блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая значительно (на 12 %) эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. Однако до сих пор непонятен положительный эффект милдроната как структурного антагониста карнитина, ведь и L-карнитин оказывает выраженное цитокардиопротективное действие, в том числе при остром инфаркте миокарда, уменьшая выраженность диастолической дисфункции (Colonna, Ilceto, 1999).

Карнитин (витамин ВТ) является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках, играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших жирных кислот происходит без него. Кроме того, L-карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. Физиологические концентрации коррелируют с повышением уровня пируватдегидрогеназы, которая обеспечивает окисление пирувата и ограничивает продукцию лактата. Таким образом, его антигипоксическое действие связано с транспортом жирных кислот в митохондрии, является дозозависимым и проявляется при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы обладают лишь специфическим витаминным действием.

Механизм влияния милдроната на физическую (в том числе и спортивную) работоспособность при отсутствии клинической патологии изучен недостаточно. Известно, что предварительное (за 30 мин перед физической нагрузкой в виде плавания) внутрибрюшинное введение крысам милдроната в дозе  $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  не выявило актопротекторного действия, как и в случае с триметазидином. Что же касается возможности эффективного использования милдроната в



практике спортивной медицины, то серьезные исследования в этом направлении почти отсутствуют. Единственно известные нам результаты научных исследований, приведенные в работе Н. И. Волкова (1990), свидетельствуют о том, что разовый пероральный прием милдроната велосипедистами-гонщиками в дозе 1,0 г за 3 ч до нагрузки способствует большему использованию углеводных запасов в работающих мышцах, некоторому увеличению максимального потребления кислорода и улучшению показателей аэробной эффективности. Однако эти данные вряд ли можно считать достаточно убедительными в связи с тем, что в принципе невозможно ожидать от подобного препарата при пероральном приеме немедленного эффекта, тем более, когда идет речь об изменениях основного критерия аэробной мощности — МПК. Другие авторы (Кулиненков, 2002) рекомендуют принимать милдронат в период интенсивных нагрузок (подготовительный период) по 1—2 капсуле через 30 мин после еды 2—3 раза в день в течение 10—14 дней, тогда как в начале специально-подготовительного этапа и непосредственно перед стартом дозировка не должна превышать половины указанной дозы.

**Тиотриазолин** обладает антиоксидантным, антирадикальным, противоишемическим действием, улучшает кровоснабжение тканей мозга, сердца, глаза; выявлено фибринолитическое, радиопротекторное влияние этого препарата.

Заслуживает внимания реализация кардиопротекции посредством применения антиоксидантов — кверцетина и его растворимой формы корвитина, которые проявляют свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов. Препараты способствуют образованию оксида азота, тормозят активность 5-липоксигеназы и синтез лейкотриенов, предотвращают повышение концентрации кальция в тромбоцитах.

**Кверцетин** представляет собой агликон флавоноидного гликозида рутина. Этот биофлавоноид, выпускаемый в гранулах, таблетках и растворе для инъекций, способен предотвращать или ликвидировать проявления оксидативного стресса. У него выражены антиоксидантные, антирадикальные, мембраностабилизирующие свойства благодаря преимущественной ингибции активности липооксигеназы, а также, в меньшей степени, фосфолипазы, циклооксигеназы. Кверцетин предупреждает повышение уровня калия внутри клетки, обладает вазопротекторным действием, связанным со способностью высвобождать оксид

азота и ингибировать протеинкиназу. Препарат в пероральной форме (кверцетин) включают в комплекс мероприятий для лечения стенокардии, а в инъекционной (корвитин) применяют в неотложной кардиологии при остром инфаркте миокарда. Установлено, что препарат способен уменьшать зону некроза (по данным серийного определения кардиоспецифического изофермента креатинфосфокиназы).

Внутри кверцетин назначают в гранулах по 1 г 3—4 раза в сутки, при этом 0,5 чайной ложки гранул кверцетина (1 г) растворяют в половине стакана воды и принимают за 30 мин до еды.

Хороший кардиопротекторный эффект дает сочетание кверцетина с липином — **липофлавоном**, который является антиоксидантом, мембраностабилизатором и, кроме того, обладает способностью восстанавливать уровень макроэргов, хотя и сам липин обладает достаточным кардиопротекторным эффектом. Установлена эффективность липофлавона в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца. Однако влияние кверцетина и корвитина на физическую работоспособность не изучено.

Кардиопротекторами растительного происхождения, которые обладают антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, улучшают коронарное кровообращение и сократительную активность миокарда, являются препараты боярышника — настойка, жидкий экстракт, кардиоплант. Их включают в комплексную фармакотерапию ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Выраженным кардиотоническим, антиангинальным, антиаритмическим, антигипоксическим, антиагрегантным действием обладает препарат **кратал**, содержащий в одной таблетке таурина 0,867 г, экстракта плодов боярышника колючего густого — 0,043 г, экстракта пустырника густого — 0,0867 г. Препарат оказывает ингибирующее влияние на ренин-ангиотензинную и калликреинкининовую системы, улучшает кровоснабжение и сократительную насосную функцию сердца, снижает артериальное давление, нормализует частоту сердечных сокращений.

Боярышник незначительно усиливает сократимость сердечной мышцы и уменьшает ее возбудимость. Механизм действия пустырника связывают с теми же точками приложения, что и у валерианы, а его успокаивающий эффект объясняют усилением процессов торможения в ЦНС. Можно предположить, что пустырник, подобно валериане, обладает способностью тормозить де-



градацию ГАМК. Таурин является мягким прямым кардиотоником, который не только сохраняет энергетические запасы, необходимые для акта мышечного сокращения, но оказывает прямое влияние на сократительные белки миокарда, повышает содержание ионизированного кальция в миокарде и в то же время предупреждает перегрузку кальцием митохондрий.

Таурин уменьшает проявления интоксикации сердечными гликозидами, а также потенцирует нормализующее действие сердечных гликозидов на энергетические запасы.

Выраженное кардиопротекторное действие оказывает препарат **кардиотон**, содержащий, кроме экстракта боярышника, ионы магния, калия и кислоту фолиевую. Помимо прямого кардиотропного влияния экстракта боярышника препарат нормализует уровень указанных микроэлементов, уменьшая явления дистрофии миокарда.

Далее приведены фармакологические свойства некоторых препаратов этой группы, которые заняли достойное место в спортивной медицине.

**Милдронат** после приема внутрь быстро всасывается, биодоступность его составляет 78 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема. Метаболизируется препарат в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками; период полувыведения при приеме внутрь составляет 3—6 ч.

Быстро всасываются и включаются в обменные процессы рибоксин (инозин), ритмокор, дибикор (таурин), АТФ—ЛОНГ, этон и другие препараты метаболического типа.

Препараты креатинфосфата — неотон и ритмокор — действуют однотипно, хотя вводятся разными путями. **Неотон** вводится только парентерально внутривенно, струйно или капельно. При однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация его в крови определяется на 1—3-й минуте, а период полувыведения в медленной фазе составляет несколько часов. Выделяется неотон почками, наибольшее количество накапливается в скелетных мышцах, миокарде и мозгу, в печени и легких накопление препарата незначительно.

**Реатон**, в отличие от неотона, применяется сублингвально или внутрь. После сублингвального приема он обнаруживается в крови через 10—12 мин, быстро диффундирует в ткани.

**Мексикор**, производное янтарной кислоты, при парентеральном введении переходит в органы и ткани, метаболизируется путем глюкуронирования, выводится с мочой.

**Триметазидин** после приема внутрь быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови достигается менее чем через 2 ч. При повторном приеме стабильная концентрация в сыворотке крови определяется через 24—36 ч и поддерживается на протяжении всего курса лечения. Препарат хорошо проникает во все органы и ткани, экскретируясь преимущественно с мочой в неизменном виде, период полувыведения составляет около 6 ч. При пероральном введении стабильная концентрация в плазме крови достигается не позднее 60 ч от начала лечения.

**Ретаболил** постепенно всасывается из места внутримышечного введения, действие его развивается медленно, достигает максимума на 7-й день и длится не менее 3 нед. Метаболизируется в печени с образованием различных форм кетостероидов, приблизительно 90 % из них выводится с мочой.

**Метандиенон** быстро и полностью всасывается из пищеварительного канала, его невысокая биодоступность обусловлена эффектом первого прохождения через печень. В крови он на 90 % связывается со специфическими глобулинами — переносчиками. В печени подвергается биотрансформации с образованием неактивных метаболитов, экскретируется с мочой. Длительность действия метандиенона составляет до 14 ч.

Максимальная концентрация **корвитина** при внутривенном введении отмечена через 50 с, период полувыведения составляет 0,73—0,85 мин. Экскретируется преимущественно с мочой.

Применение кардиопротекторов как активаторов практически всех видов обмена показано в спортивной медицине как в подготовительный, так и в восстановительный период. Препараты способствуют адаптации органов и тканей к повышенным нагрузкам (гипоксии, ишемии), а в восстановительный период благодаря комплексному воздействию на метаболизм нормализуют функцию жизненно важных органов. Кроме того, их включают в комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, гепатитов. Препараты, содержащие калий и магний, используются при гипокалиемии и гипомagneмией, интоксикации сердечными гликозидами.

**Побочные эффекты** незначительны, быстро проходят после отмены препаратов. Взаимозаменяемость препаратов обусловлена целенаправленным их влиянием на те или иные процессы обмена в жизненно важных органах и системах организма.



Фармакология указанных средств свидетельствует о целесообразности нового подхода к включению метаболитных препаратов в арсенал спортивных врачей с учетом фармакокинетики лекарственных средств кардиопротекторного действия, индивидуального подхода в комплексных схемах фармакологического обеспечения подготовительного и восстановительного периода, во время соревнований.

#### Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки

В спортивной практике кардиопротекторным препаратам принадлежит важное место, поскольку именно сердечно-сосудистая система является основной частью кислородтранспортной системы организма, напрямую связанной с физической работоспособностью, особенно в видах спорта, связанных с проявлением выносливости. Этот факт дает основание рассматривать применение кардиопротекторов, повышающих функциональные возможности сердца, в качестве одного из ведущих факторов, определяющих уровень физической работоспособности.

Использование кардиопротекторов в спортивной медицине обусловлено стремлением повысить устойчивость миокарда и других жизненно важных органов к физической нагрузке. В восстановительный период препараты компенсаторно восстанавливают процессы обмена веществ, активность иммунной системы, способствуют репарации.

Что касается отрицательного воздействия кардиопротекторов на организм спортсмена, то оно может проявляться при неправильном приеме, а именно при превышении рекомендованных доз, длительности приема, а также на фоне наличия противопоказаний.

#### Формы выпуска препаратов

Mildronatum — капсулы по 0,25 г

Trimetazidinum — таблетки по 0,02 г; таблетки с модифицированным освобождением по 0,035 г

Mexicor — капсулы по 0,1 г; ампулы по 1 мл 5 %-го раствора

АТР-LONG — ампулы по 1 и 2 мл 2 %-го раствора; таблетки по 0,01; 0,02 г

Natrii adenosintriphosphas — ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

Tiotriazolinum — таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 1 %-го и 2,5 %-го раствора; суппозитории ректальные 0,2 г; капли глазные 5 мл 1 %-го раствора

Riboxinum — таблетки по 0,2; 0,4 г; ампулы по 5; 10 мл 2 %-го раствора

Kalii orotas — таблетки по 0,2 г

Magnerot — таблетки по 0,5 г

Retabolilum — ампулы по 1 мл 5 %-го раствора

Methandienonum — таблетки по 0,005 г

Asparkam (Panangin) — таблетки; ампулы по 5; 10; 20 мл

Dibicorum — таблетки по 0,5; 0,25 г

Cratalum — таблетки

## АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аритмии сердца характеризуются изменением нормальной частоты и/или регулярности сердечных сокращений, а также нарушением проведения импульсов, вызванными рассогласованием связи и последовательности в функционировании предсердий и желудочков. Причины развития аритмий множественны и могут быть результатом действия различных факторов, среди которых ишемические, воспалительные, дистрофические патологические процессы, токсические поражения, эндокринные, нейрогенные и психогенные нарушения.

В этой связи аритмии сердца можно рассматривать как синдром, который сопровождает различные нарушения жизнедеятельности. В основе развития аритмий лежат изменения ионных токов в клетках, что приводит к нарушению их электрической активности. Электрические импульсы возникают вследствие изменения проницаемости мембран клеток для различных ионов.

В зависимости от ведущего механизма формирования патологической активности миокарда механизм развития аритмий может быть следующим: аномальный автоматизм, триггерная активность, механизм повторного входа (reentry) и нарушения проводимости. Все они отличаются не только ионным механизмом формирования аритмий, но и клиническими проявлениями, что позволяет определенным образом диагностировать их по ЭКГ, хотя для более точной диагностики механизма развития аритмии необходимо проведение электрофизиологического тестирования. Чаще всего для этих целей используют методику чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС), хотя возможна и непосредственная кардиальная стимуляция из полостей сердца.

Физическая нагрузка может быть одним из факторов, способствующих развитию аритмий сердца. Еще W. Raab и W. Giguee (1955) установили, что при стрессовых ситуациях и чрезмерных физических нагрузках миокард проявляет способ-



ность к быстрому накоплению катехоламинов. Их роль в механизмах аритмогенеза известна достаточно хорошо, именно с избыточной катехоламиновой стимуляцией миокарда связывают 30 % случаев развития *внезапной аритмической смерти спортсменов* на высоте физической нагрузки.

Среди других причин развития фатальных аритмий, вызванных кардиальными причинами, наиболее частой является гипертрофическая кардиопатия ("спортивное сердце"). Статистика последних десятилетий свидетельствует, что среди погибших от внезапной коронарной смерти спортсменов 70 % — это мужчины, 52 % — белые и 44 % — темнокожие. Большинство умерших были баскетболистами и футболистами, и эти случаи составили вместе более 60 % всех внезапных смертей. В 68 % случаях смерть наступила во время или сразу после тренировочного сезона и в 32 % — во время спортивных соревнований. В 63 % случаях смерть произошла во временном интервале между 15.00 и 21.00 ч (рис. 2.2).

Вследствие таких случаев из жизни ушли баскетболист Александр Белов, фигурист Сергей Гриньков, хоккеист Роман Ляшенко, футболисты Бруно Пеццай, Марк-Вифьен Фоз, Миклош Фежер, Шалва Апхазава и многие другие.

По данным амбулаторного холтеровского мониторингирования ЭКГ, внезапная смерть, как правило, обусловлена фибрилляцией желудочков и трансформирующимися в нее желудочковыми аритмиями (примерно 80 % случаев) и реже — брадиаритмиями, переходящими в асистолию сердца. Редким механизмом внезапной остановки кровообращения бывает электромеханическая диссоциация сердца. Важным механизмом формирования аритмий у спортсменов является циркуляция импульса по дополнительным путям проведения.

В 1928 г. доктор R. White наблюдал молодого спортсмена по поводу необъяснимой пароксизмальной мерцательной аритмии. Отклонениями от нормы, обнаруженными при ЭКГ, явились только короткий интервал PR (всего 100 мс) и аномальная форма комплексов QRS, напоминающих картину гемиблокады сердца. Поскольку спортивные перегрузки временами провоцировали тахикардию, пациента попросили пробежать вверх и вниз 4 лестничных пролета. Вопреки ожиданиям, его ЭКГ-показатели нормализовались; длительность интервала PR составила 160 мс, форма комплексов QRS при частоте сердцебиения 120 в 1 мин была нормальной. Но после отдыха ЭКГ

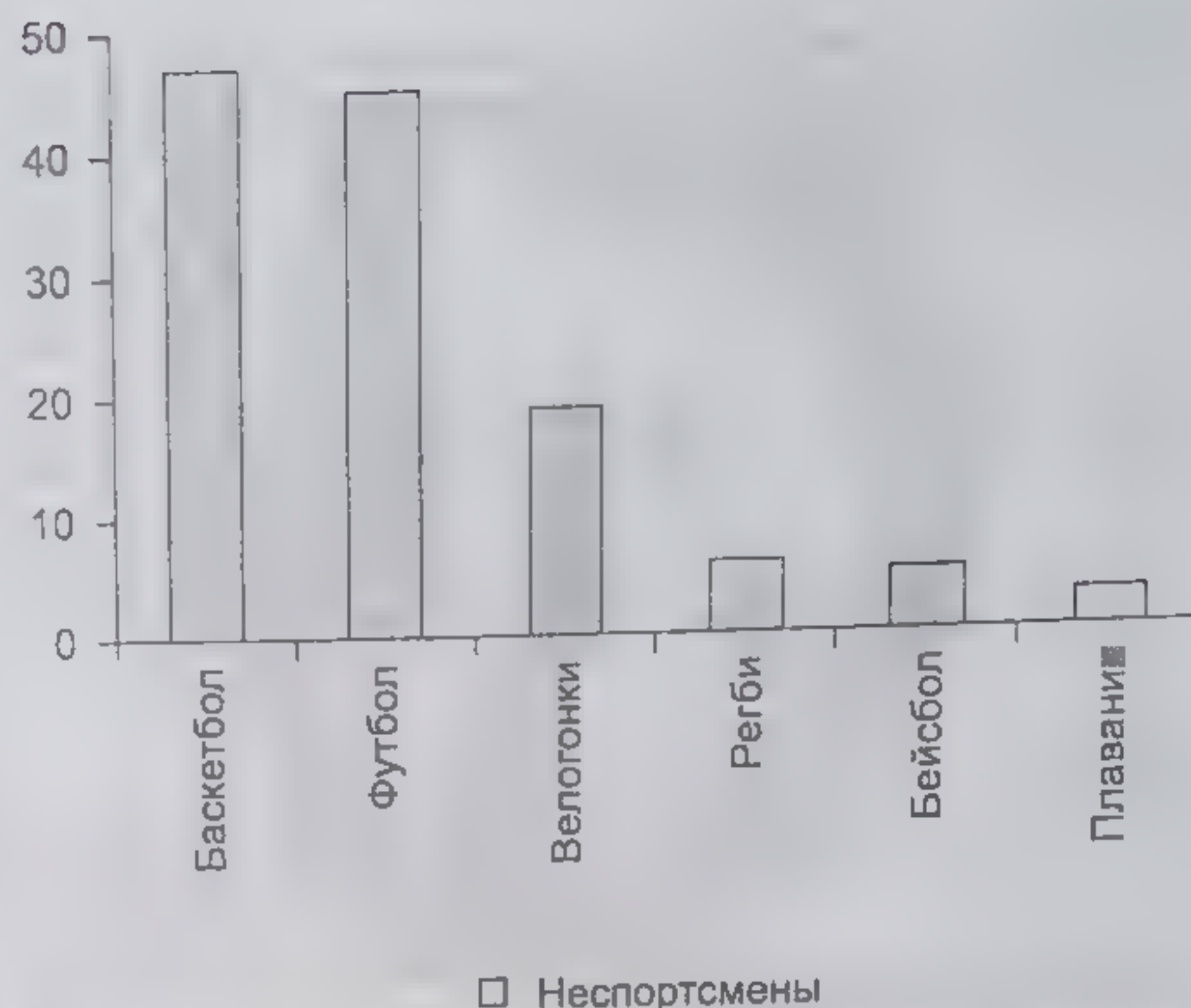


РИСУНОК 2.2 — Частота случаев внезапной коронарной смерти во время соревнований

опять стала аномальной, а после инъекции атропина вновь вернулась к норме.

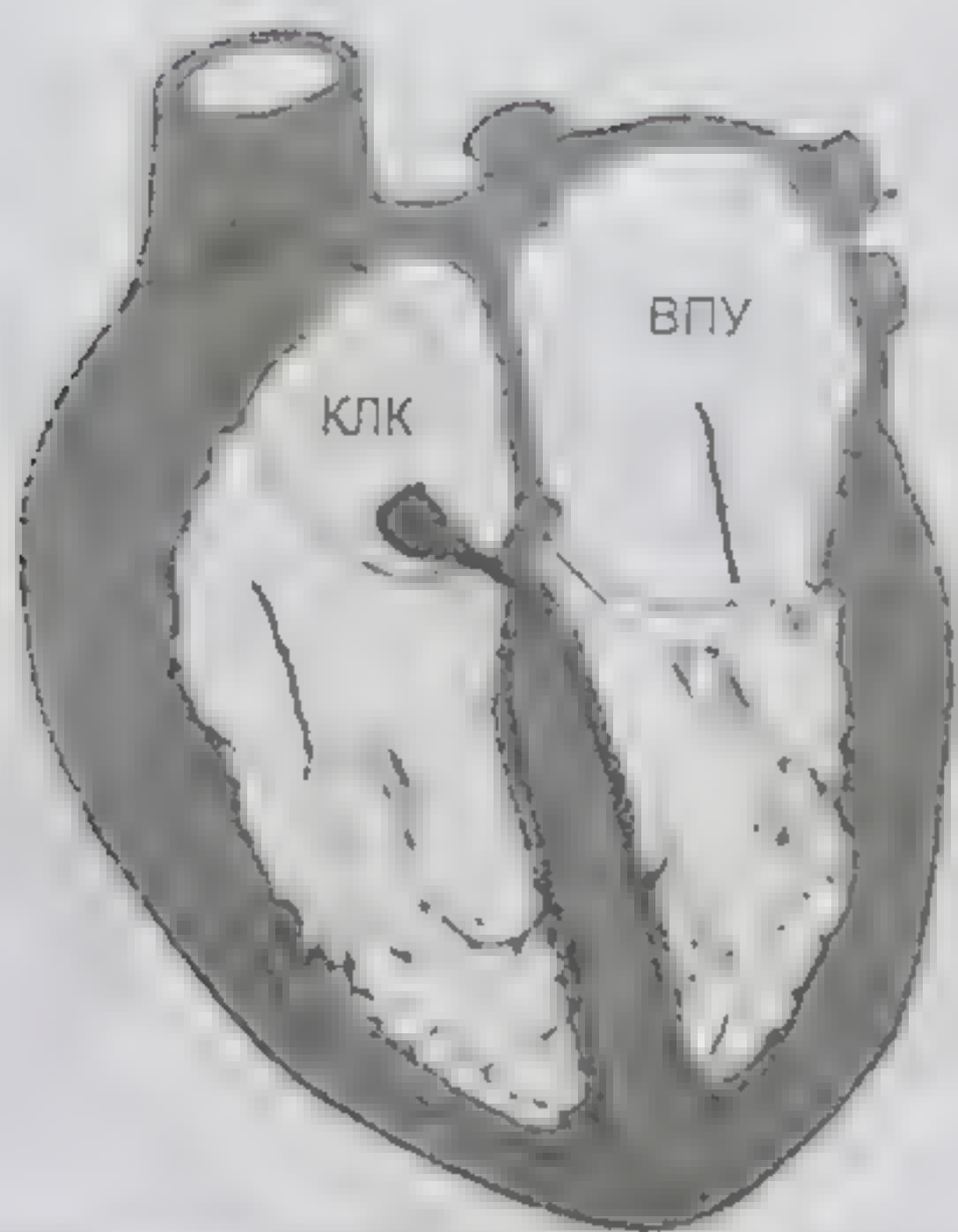
Открытие дополнительного атриовентрикулярного (АВ) мышечного пучка, известного в анатомии как пучок Кента, стало предпосылкой для выдвижения M. Hoizmaim и D. Scherf в 1932 г., а C. Wolferth и F. Wood — годом позже гипотезы о существовании аномальных дополнительных путей проведения между предсердиями и желудочками наряду с АВ-узлом.

Справедливость гипотезы была доказана спустя 10 лет F. Wood и соавт. (1942), которым удалось выделить правосторонний пучок Кента в сердце молодого человека, умершего в результате тахикардии и имевшего при жизни ЭКГ-признаки синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта (ВПУ).

В 1938 г. появилось сообщение A. Clerk, R. Levi, C. Critesco (КЛК) о пациентах, у которых на ЭКГ при синусовом ритме отмечались изменения в виде короткого интервала PR ( $< 0,12$  с) при нормальном, неизменном желудочковом комплексе QRS. У них не было других патологических изменений сердца, и вне приступов аритмии они были практически здоровы (рис. 2.3).

Позднее, в 1952 г., в журнале "Circulation" B. Lown, V. Genong и S. Levine также писали о синдроме короткого интервала PR при нормальном QRS и пароксизмальной быстрой деятельности сердца. Это — первое сообщение о внезапной смерти двух молодых людей, страдавших при жизни рецидивирующими приступами мерцательной аритмии; при синусовом ритме у них наблюдался короткий интервал PR.





**РИСУНОК 2.3** — Дополнительные проводящие пути сердца.  
ЛКЛ — синдром Клерка—Леви—Кристеско, ВПУ — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта

Понятно, что данная проблема требует всестороннего изучения и своевременной профилактики этого явления на этапах подготовки спортсменов. Коррекция указанных состояний возможна путем применения противоаритмических средств.

Они относятся к разным классам химических соединений и принадлежат к различным фармакологическим группам. Противоаритмическими (антиаритмическими, ААП) препаратами называются лекарственные средства, предупреждающие возникновение аритмий или купирующие их.

Принцип блокады ионных каналов при лечении аритмий был положен в основу классификации ААП, предложенной V. Williams и модифицированной D. Harrison et al. (1979), в которой главными антиаритмическими препаратами признаются блокаторы  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{K}^+$ -каналов, а из модуляторов функции рецепторного аппарата сердца в классификацию введены  $\beta$ -адреноблокаторы.

Антиаритмические средства

I. Мембраностабилизаторы.

IA. Хинидин, новокаинамид, этмозин, аймалин, дизопирамид (ритмилен).

IB. Местные анестетики (лидокаин, тримексин, пиромекаин), а также мексилетин и дифенин.

IC. Этализин, пропafenон, аллапинин, флекаинид (тамбокор), энкаинид, лоркаинид.

II.  $\beta$ -Адреноблокаторы (анаприлин, атенолол, метопролол и др.).

III. Препараты, замедляющие реполяризацию (амиодарон, соталол).

IV. Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты ионов кальция) — верапамил, галопамил, дилтиазем.

В последнее время выделяют класс V — брадикардитические ААП, к которому относят препараты, избирательно блокирующие кальциевые каналы пейсмекерных клеток синусового и атриовентрикулярного узлов — бразизол, ивабрадин, затебрадин.

Различные группы антиаритмических средств и отдельные препараты различаются по влиянию на эти процессы. Препараты класса I (мембраностабилизаторы) подгруппы IA и IC (в большей степени) в основном подавляют транспорт ионов натрия через “медленные” натриевые каналы клеточных мембран. Препараты подгруппы IB незначительно влияют на ток натрия, увеличивая проницаемость мембран для ионов калия.

Препараты класса IA со средней активностью (хинидина сульфат, этмозин, новокаинамид и др.) блокируют натриевые каналы во время деполяризации, калиевые и кальциевые — во время реполяризации, снижают максимальную скорость деполяризации, повышают порог возбудимости, замедляют проводимость по пучку Гиса и волокнам Пуркинье и восстановление реактивности мембран кардиомиоцитов.

Препараты класса IB (лидокаин, мексилетин, дифенин и др.) обладают минимальным влиянием на натриевые каналы, они ускоряют процесс реполяризации.

Средства, относящиеся к классу IC (этализин, флекаинид, энкаинид, пропafenон) блокируют натриевые каналы, связываясь с ними во время деполяризации, в отличие от препаратов IA и IB классов. Именно это свойство определяет их очень высокую антиаритмическую активность, поскольку они способствуют изменению крутизны нарастания деполяризации, а также и удлинению реполяризации и прекращению рециркуляции импульса. Однако за счет того, что они изменяют реполяризацию клеток, эти средства способны усугублять нарушения проводимости и тем самым вызывать новые виды аритмий. Именно у препаратов класса IC самый высокий проаритмический потенциал (15–20 %).

Препараты, обладающие свойствами  $\beta$ -адреноблокаторов, уменьшают влияние на сердце адренергических импульсов, имеющих определенное значение в патогенезе аритмий. В механизме их антиаритмического действия играет роль подавление под их влиянием активации аденилатциклазы клеточных мембран и уменьшение образования



цАМФ, способствующего передаче эффектов катехоламинов. Средства этой группы уменьшают трансмембранный перенос ионов натрия, увеличивают перенос ионов калия, уменьшают возбудимость миофибрилл и волокон Пуркинье, практически не влияя на скорость проведения возбуждения. Большинство  $\beta$ -адреноблокаторов замедляют синусовый ритм, атриовентрикулярную проводимость, оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие. По избирательности влияния на  $\beta_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторы их подразделяют на селективные и неселективные. Основным представителем неселективных  $\beta$ -блокаторов является пропранолол, оказывающий системное влияние на рецепторы сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта, эндокринных органов.

Селективные блокаторы (метопролол, карведилол, бисопролол, бетаксолол, небиволол и др.) действуют в основном на рецепторы сердца, в меньшей степени влияют на функцию бронхов, ЖКТ, сосуды. Ряд  $\beta$ -блокаторов обладает внутренней симпатомиметической активностью, проявляя свойства антагониста-агониста рецепторов (надолол, пиндолол, ацебуталол). Это свойство может быть полезным для пациентов с брадиаритмиями.

Препараты, относящиеся к классу III (амиодарон, d-сotalол, орнид, нибентан, кардиоциклд, ибутилид, дофетилид) преимущественно блокируют калиевые токи во 2-й и 3-й фазах потенциала действия, тем самым удлиняя его, что способствует прекращению рециркуляции импульса. Основным представителем ААП класса III амиодарон блокирует преимущественно калиевые каналы, увеличивает продолжительность потенциала действия, замедляет проведение импульса по всем участкам проводящей системы сердца, урежает синусовый ритм, вызывает удлинение интервала

Q-T и не оказывает существенного влияния на сократительную способность миокарда. Амиодарон имеет широкий спектр антиаритмического действия и является активным антиангинальным препаратом.

Препараты класса IV (верапамил, галопамил, дилтиазем) ингибируют медленный трансмембранный ток ионов кальция в клетки миокарда через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, что способствует снижению автоматизма эктопических очагов и влияет на повторный вход возбуждения. При этом происходит угнетение проводимости, увеличивается эффективный рефрактерный период в атриовентрикулярном узле. Все препараты обладают выраженной отрицательной хронотропной и инотропной активностью, что ограничивает их применение в качестве антиаритмических препаратов у спортсменов, склонных к брадиаритмиям.

Антиаритмическими свойствами характеризуются также сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, целанид, ланатозид), препараты калия (калия хлорид, аспаркам), магния (магнелия, магния хлорид, магне-форте, магне В<sub>6</sub>), метаболитные препараты (ритмокор, АТФ-ЛОНГ, рибоксин, поляризующая смесь, оротат калия, препарат креатинфосфата неотон, хелатные соединения креатинфосфата для сублингвального применения — реатон и др.), растительные препараты (экстракт боярышника, настойка пустырника).

Следует заметить, что ни один препарат не обладает направленным действием на ионные токи. В этой связи в 1991 г. была предпринята попытка создания классификации антиаритмических препаратов, получившая название "Сицилианского гамбита", где каждому препарату было выделено свое место и описаны основные точки приложения действия (табл. 2.3).

ТАБЛИЦА 2.3 — "Сицилианский гамбит" ([http://medbook.medicina.ru/chapter.php?id\\_level=82](http://medbook.medicina.ru/chapter.php?id_level=82))

ТАБЛИЦА 2.3 — Антиаритмическая классификация																	
Препарат	Каналы						Рецепторы				Насосы	Клинические эффекты			Изменение ЭКГ		
	Na			Ca	K	I	$\alpha$	$\beta$	M	P	Na/K АТФаза	ФВ ЛЖ	Синусо- вый ритм	Внесердечные изменения ЭКГ	PR	QRS	Л
	Быст.	Ср.	Мед.														
Лидокаин	○											→	→	○			↓
Микселетин	○											→	→	○			↓
Такаинид	○											→	→	●			↓
Морицизин	●											↓	→	○		↑	
Проксинамид		●										↓	→	●	↑	↑	↑



Препарат	Каналы					Рецепторы					Насосы	Клинические эффекты			Изменение ЭКГ		
	Na			Ca	K	I	α	β	M	P	Na/K АТФаза	ФВ ЛЖ	Синусо- вый ритм	Внесердечные изменения ЭКГ	PR	QRS	Л
	Быст.	Ср.	Мед.														
Дизопирамид		A			○				○			+	+	○	+	+	+
Квинидин		A			○				○			+	+	○	+	+	+
Пропафенон			A						○			+	+	○	+	+	
Флекаинид			A		○							+	→	○	+	+	
Энхонид			A									+	→	○	+	+	
Вепридил	○			●	○							?	+	○			+
Веропамил	○			●			○					+	+	○	↑		
Дилтиазем				○								+	+	○	+		
Бретилийм				●			▲	▲				+	+	○			↑
Соталол				●				●				+	+	○	+	+	
Амиодарон	○			○	●		○	○				---	+	●	+	+	
Алинидин				○	●							?	+	●			
Надолол								●				↓	+	○	↑		
Пропранолол	○							●				+	+	○	↑		
Атропин													↑	○	↓		
Аденозин									▲			?	↓	○	↑		
Дигоксин								▲			●	+	+	●	↑		↓

Примечания: + — слабое, ++ — умеренное (среднее) и +++ — сильное влияние на каналы или рецепторы; A — агонистическое действие, A/a — антагонистическое действие; α и β — адренергические рецепторы, M — мускариновые рецепторы; P — пуриновые рецепторы; натриевые каналы — быстрые (б), средние (с) и медленные (м); АТФаза — Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> — АТФаза

Особую проблему среди аритмий сердца представляют брадиаритмии. Чаще всего они являются проявлением дисфункции синусового узла.

Средства, применяемые для коррекции брадикардий, подразделяют следующим образом.

1. М-холиноблокаторы, или группа атропина (атропина сульфат, настойка и сухой экстракт красавки, капли Зеленина).

2. Адреномиметические средства (адреналина гидрохлорид, норадреналина гидротартрат, орципреналина сульфат).

Следует учитывать, что действие антиаритмических препаратов может вызывать как антиаритмический, так и аритмогенный эффект. Вероят-

ность проявления антиаритмического эффекта для большинства препаратов составляет в среднем 40—60 %, исключением является амиодарон, эффективность которого достигает 70—80 % даже при отсутствии эффекта от других ААП. Вероятность аритмогенного эффекта в среднем составляет около 10 %, а у препаратов класса IC достигает 20 % и более. При этом этот эффект может проявляться в виде опасных для жизни аритмий. При тяжелых желудочковых аритмиях у пациентов с выраженным органическим поражением сердца вероятность аритмогенного действия может превышать вероятность антиаритмического эффекта.



Известно, что проаритмические эффекты ААП встречаются примерно в 6—16 % случаев (табл. 2.4, 2.5).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто вызывают проаритмические эффекты ААП подклассов IA и IC. В этой связи при применении антиаритмических препаратов следует учитывать соотношение "риск-польза".

Наиболее безопасными антиаритмиками следует считать  $\beta$ -адреноблокаторы и амиодарон. Однако при подготовке спортсменов следует помнить, что  $\beta$ -адреноблокаторы запрещены WADA. Кроме того, снижая активность симпатoadrenalной системы, они могут серьезно ограничивать физическую работоспособность.

Таким образом, в подготовке спортсменов, имеющих риск кардиоваскулярных эксцессов, следует применять препараты, улучшающие метаболическое обеспечение миокарда и оказывающие за счет этого антиаритмическое действие.

Препаратами выбора на начальном этапе терапии следует считать средства, влияющие на ионный гомеостаз миоцитов. В этой связи рекомендуется использовать поляризующую смесь, аспарагинаты магния и калия, триметазидин, карнитин, милдронат, ритмокор.

Ритмокор можно применять в качестве недифференцированной терапии нарушений сердечного ритма. Помимо выраженного антиаритмического эффекта препарат обладает способностью увеличивать максимальное потребление кислорода, способствуя адаптации кардиореспираторной си-

ТАБЛИЦА 2.4 — Частота выявления проаритмических эффектов после применения различных антиаритмических препаратов (%)

ААП	Частота проаритмического действия препаратов при суточном мониторинговании ЭКГ
Хинидин	1—16
Новокаинамид	9
Дизопирамид	1—8
Мекситил	1—8
Токаинид	14—16
Пропафенон	6
Энкаинид	12—15
Флекаинид	9—12
Пропранолол	14—16
Пиндолол	14—16
Метопролол	6—8
Амиодарон	5
Комбинация 2 препаратов	3,5—15

ТАБЛИЦА 2.5 — Типы проаритмических эффектов различных антиаритмических препаратов

Форма проаритмии	Типы проаритмических эффектов ААП
Желудочковые проаритмии	ЖТ типа "пируэт" (ААП классов I и III)
	Стойкая мономорфная ЖТ (обычно ААП класса I)
Предсердные проаритмии	Нестойкая полиморфная ЖТ/ФЖ без удлинения интервала Q-T (ААП классов IA, IC и III)
	Провоцирование рецидива (возможно, ААП классов IA, IC и III)
	Превращение ФТ в ТП (обычно ААП класса IC)
Нарушение проведения или образования импульсов	Повышение порога дефибрилляции (потенциальная проблема при использовании обычно ААП класса IC)
	Увеличение частоты желудочкового ритма (ААП классов IA, IC)
	Ускорение проведения по дополнительному проводящему пути (дигоксин, верапамил или дилтиазем) при внутривенном введении
	Дисфункция синусового узла АВ-блокады (почти все ААП)

стемы к физическим нагрузкам, проявляет эргогенные свойства, не влияет на гемодинамические показатели, способствует уменьшению выраженности клинических проявлений "спортивного сердца". В механизме действия препарата значительную роль играет стимуляция энергетических ресурсов организма посредством активации пентозного пути окисления глюкозы без блокады окисления жиров, что отличает его действие от действия триметазидина и милдроната. Важным свойством препарата является его выраженная антиоксидантная способность, связанная как с прямым антиоксидантным действием, так и со стимулирующим влиянием на ферменты антиоксидантной защиты. Взаимодействуя с фосфолипидными компонентами мембран, он способствует их нормальному функционированию, что одновременно приводит к поддержанию электрической стабильности клеток.

Милдронат может применяться у спортсменов, склонных к брадикардии, поскольку обладает способностью увеличивать частоту сердечных сокращений. Этот эффект выражен при внутривенном введении и, по-видимому, носит рефлекторный характер. Однако длительное применение препарата ухудшает стабильность мышечно-связочного аппарата, что ограничивает его использование в практике спортивной медицины.

#### Характеристика основных представителей антиаритмических препаратов

Родоначальником препаратов I класса является хинидина сульфат — изомер хинина.



**Фармакокинетика.** Хинидина сульфат принимают внутрь, он почти полностью всасывается в тонкой кишке, метаболизируется в печени, экскретируется почками. Максимальный эффект развивается через 1—3 ч после приема препарата, продолжается 4—6 ч.

**Фармакодинамика.** Препарат угнетает все функции сердца: уменьшает скорость ионного потока для натрия и кальция, возбудимость миокарда, удлиняет рефрактерный период, тормозит проведение импульсов по пучку Гиса, урежает частоту сердечных сокращений. В больших дозах может ослабить сократительную функцию миокарда, нарушить проводимость, вызвать блокаду сердца. Действие его связано с торможением окислительных процессов в сердце. Хинидин оказывает местноанестезирующее (мембраностабилизирующее) действие и вызывает расширение периферических сосудов. Блокирует передачу возбуждения в окончаниях волокон блуждающего нерва, в сердце, обладает М-холиноблокирующей активностью. Хинидин оказывает выраженное антиаритмическое действие, расширяет периферические сосуды.

**Показания к применению:** для купирования приступов и, особенно, для профилактики рецидивов мерцательной аритмии, а также при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, экстрасистолии, желудочковой тахикардии.

**Побочные эффекты:** при передозировке хинидина и индивидуальной повышенной чувствительности могут наблюдаться угнетение сердечной деятельности, трепетание предсердий с желудочковой тахикардией. Возможны также снижение артериального давления, ото- и миелотоксические эффекты, тошнота, рвота, понос, диплопия, аллергические кожные реакции. При длительном лечении мерцательной аритмии могут возникнуть тромбоэмболические осложнения, поэтому рекомендуется одновременно назначать антикоагулянты. При использовании хинидина необходимо тщательно следить за состоянием больного, повторно проводить электрокардиографические исследования. Возникновение выраженной брадикардии, появление и нарастание признаков сердечной недостаточности требуют отмены препарата.

Хинидин применяется только в условиях стационара.

**Новокаиномид** по химическому строению и фармакологическим свойствам имеет сходство с новокаином и оказывает местноанестезирующее действие.

**Фармакокинетика.** Из пищеварительного тракта новокаиномид всасывается быстрее хинидина, превращается в печени у быстрых и медленных ацилляторов с различной скоростью, выводится почками.

Самой важной фармакологической особенностью препарата является его свойство понижать автоматизм, возбудимость и проводимость сердечной мышцы и подавлять образование импульсов в эктопических очагах автоматизма, в этом отношении он близок к хинидину. Обладает М-холиноблокирующим и ганглиоблокирующим действием, гипотензивным эффектом, особенно при парентеральном введении. Препарат меньше, чем хинидин, способен ухудшать сократительную активность миокарда.

**Показания к применению:** пароксизмы мерцательной аритмии, пароксизмальная желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, операции на сердце и крупных сосудах.

Для купирования пароксизмальной тахикардии препарат вводят в вену капельно, при этом необходимо постоянно следить за пульсом, артериальным давлением, электрокардиографическими изменениями.

**Побочные эффекты:** при быстром введении возможно развитие коллапса, внутрисердечной блокады, асистолии. Помимо коллаптоидной реакции (при внутривенном введении), могут возникать (при всех способах введения) общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, возбуждение, бессонница, горечь во рту, боли в области суставов. При длительном применении может развиваться волчаночноподобный синдром.

**Дизопирамид** (ритмилен) обладает хорошей биодоступностью, хинидиноподобными свойствами, может увеличивать симпатическую активность, что уменьшает влияние на проводимость. Препарат применяется в основном при желудочковых аритмиях.

**Лидокаин**, наряду с местноанестезирующей активностью, характеризуется выраженными антиаритмическими свойствами. В качестве антиаритмического средства его применяют для лечения и профилактики моно- и политопной желудочковой экстрасистолии и тахикардии различного генеза, в том числе при остром инфаркте миокарда для купирования фибрилляции желудочков.

**Механизм антиаритмического действия** препарата обусловлен стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны миокарда. Лидокаин меньше, чем препараты подклассов IA и IC блокирует медленный ток ионов натрия в клетках миокар-



да, может облегчать ток калия и в связи с этим способствует меньшему подавлению автоматизма эктопических очагов импульсообразования. При этом функция проводимости не угнетается. Лидокаин способствует выходу ионов калия из клеток миокарда и ускоряет процесс реполяризации клеточных мембран, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Незначительно влияет на гемодинамику.

**Побочные эффекты:** обычно хорошо переносятся, однако при быстром внутривенном введении может произойти резкое снижение артериального давления и развиться коллапс. При системном применении препарата могут появиться головная боль, головокружение, сонливость, шум в ушах, онемение языка, нарушение зрения, тремор, судороги, брадикардия, тяжелые нарушения функции печени.

Лидокаину по антиаритмическому действию уступают тримексин и пиромексин.

**Дифенин** применяют при аритмиях, вызванных дигиталисной интоксикацией с нарушением проводимости в атриовентрикулярном узле.

**Мексилетин** (мекситил) по фармакологическим свойствам подобен лидокаину, однако является стойким соединением и показан для внутривенного применения при желудочковой экстрасистолии.

**Этагизин** — производное фенотиазина, обладает выраженным антиаритмическим действием, блокирует натриевые и кальциевые каналы, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье. Мало влияет на автоматизм. Артериальное давление незначительно повышает.

**Показания к применению:** желудочковые и наджелудочковые экстрасистолии, пароксизмальная тахикардия, пароксизмы мерцательной аритмии, возникающие при ишемической болезни сердца. Назначают также при инфаркте миокарда, осложненном нарушениями сердечного ритма.

**Побочные эффекты:** при приеме внутрь возможны тошнота, головокружение, нарушение аккомодации, при внутривенном введении — шум в ушах, "онемение" разных частей тела, "сетка" перед глазами.

Этмозин и этагизин обладают свойствами препаратов подклассов IA и IC, в меньшей степени — IB.

**Пропафенон** — производное пропанофенона, относящееся к подклассу IC, обладает мембраностабилизирующим,  $\beta$ -адреноблокирующим эф-

фектами, слабо блокирует медленные кальциевые каналы, замедляет реполяризацию. Оказывает антиаритмическое действие, угнетает автоматизм синоатриального узла и эктопических очагов.

Препарат увеличивает эффективный рефрактерный период в предсердиях, атриовентрикулярном узле, в желудочках, пучке Гиса, волокнах Пуркинье. Может оказать отрицательное инотропное воздействие на миокард, снизить систолический индекс, увеличить давление в правом предсердии, легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах, системное сосудистое сопротивление.

**Показания к применению:** эффективен при различных нарушениях сердечного ритма, применяется для устранения и профилактики пароксизмальных форм мерцания и трепетания предсердий, всех форм наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии.

**Побочные эффекты:** анорексия, чувство переполнения желудка, тошнота, рвота, горький вкус, онемение в ротовой полости, снижение остроты зрения, головная боль, брадикардия, усиление симптомов сердечной недостаточности, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Антиаритмическими свойствами обладает алкалоид раувольфии — **аймалин** (гилуритмал), так как понижает возбудимость миокарда, удлиняет эффективный рефрактерный период, тормозит атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, угнетает автоматизм синусового узла, подавляет импульсообразование в эктопических очагах возбуждения. Препарат незначительно понижает артериальное давление, расширяет коронарные сосуды.

**Показания к применению:** нарушения ритма, связанные с интоксикацией препаратами наперстянки. Аймалин способен купировать приступы мерцательной аритмии и пароксизмальной тахикардии.

**Побочные эффекты:** обычно хорошо переносятся, лишь у отдельных больных отмечаются гипотензия, общая слабость, тошнота, рвота, а при внутривенном введении — ощущение жара, проаритмические эффекты (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

В настоящее время выпускают более активный препарат — неогилуритмал.

**Флекаинид** (тамбокор) минимально воздействует на синусовый узел, замедляет атриовентрикулярное проведение, ускоряет проведение возбуждения в системе волокон пучка Гиса, Пуркинье и миокарда желудочков, увеличивает



эффективный рефрактерный период в миокарде желудочков. Препарат обладает слабым или умеренно выраженным инотропным эффектом и местноанестезирующей активностью.

**Показания к применению:** для предупреждения пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмальных фибрилляций предсердий, купирования желудочковых аритмий.

Антиаритмическое действие  $\beta$ -адреноблокаторов (анаприлин, окспренолол, атенолол, метопролол) связано с устранением влияния адренергической иннервации, подавлением активности синусового узла и эктопических очагов возбуждения, угнетением автоматизма, проводимости, возбудимости, сократимости, увеличением эффективного рефрактерного периода предсердно-желудочкового узла.

К средствам, пролонгирующим реполяризацию, увеличивающим продолжительность потенциала действия, блокирующим калиевые каналы, относят амиодарон, соталол.

**Амиодарон** (кордарон, седакорон) в настоящее время широко используют в качестве высокоэффективного антиаритмического и антиангинального препарата.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь амиодарон медленно всасывается, в крови обнаруживается через 0,5–4 ч, максимальная концентрация в крови наблюдается через 5–6 ч. Выводится из организма крайне медленно. Лечебный эффект наступает через несколько дней после начала приема и достигает максимума через 2–4 нед.

**Фармакодинамика.** Препарат блокирует в большей мере калиевые, меньше натриевые и кальциевые каналы,  $\beta$ -, частично  $\alpha$ -адренорецепторы и рецепторы глюкагона. В отличие от препаратов, полностью блокирующих  $\beta$ -адренорецепторы, амиодарон практически не оказывает отрицательного инотропного действия. Проявляет выраженное влияние на электрофизиологические процессы в миокарде. Он существенно удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов и таким образом увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, пучка Гиса и волокон Пуркинье. Амиодарон тормозит медленную (диастолическую) деполяризацию мембраны клеток синусового узла и непосредственно влияет на автоматизм сердца. Антиангинальное действие связано с уменьшением потребности в кислороде и увеличением его доставки к миокарду.

**Показания к применению:** как антиаритмическое средство амиодарон широко применяется при пароксизмальной суправентрикулярной тахи-

кардии, синусовой тахикардии, трепетании предсердий, желудочковой экстрасистолы. Назначают также при лечении стенокардии для купирования болевого синдрома. В связи с отсутствием отрицательного инотропного действия его можно использовать при застойной сердечной недостаточности. Для купирования острых нарушений ритма препарат вводят внутривенно капельно.

**Побочные эффекты:** тошнота, ощущение тяжести в желудке, анорексия, запор, металлический вкус во рту, аллергические высыпания, редко — мышечная слабость, тремор. Амиодарон усиливает брадикардическое действие  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция, стимулирует отложение липофусцина в эпителии роговицы и появление цветных ореолов. Следует учитывать, что в молекуле амиодарона содержится 37 % йода, в связи с чем возможно влияние препарата на метаболизм гормонов щитовидной железы с развитием явления гипотиреоза или гипертиреоза. Могут также появиться кашель, одышка, фотосенсибилизация.

**Соталол** (соталекс) представляет собой рацемическое соединение, в котором левовращающий изомер обладает  $\beta$ -адреноблокирующей активностью. Препарат удлиняет продолжительность потенциала действия без временного снижения проводимости; абсолютный рефрактерный период при этом удлиняется. Препарат применяют при суправентрикулярных аритмиях, желудочковой тахикардии.

Антагонисты кальция (верапамил, галопамил, дилтиазем) угнетают синоатриальный автоматизм, замедляют реполяризацию в атриовентрикулярном узле, уменьшают эффективный рефрактерный период в синусовом и атриовентрикулярном узлах.

При аритмиях различного происхождения в качестве антиаритмических средств используют также калия хлорид, панангин (аспаркам, ритмокор), препараты магния.

**Калия хлорид** принимают в виде 10 %-го водного раствора после еды. Соли калия легко всасываются при приеме внутрь и относительно быстро выводятся почками. При тяжелых интоксикациях препаратами наперстянки раствор калия хлорида вводят внутривенно капельно; 4 %-й раствор готовят в соотношении 1:10 в 5 %-м растворе глюкозы и осторожно вводят, чтобы не вызвать гиперкалиемию, основным признаком которой являются парестезии.

Препараты магния (магния сульфат, магния оротат, магне-форте, магне В<sub>6</sub>) в основном применяют при интоксикации сердечными гликозидами. Они являются средствами, оказывающими



профилактическое действие при риске развития "пируэт"-тахикардии. Внутривенное введение сульфата магния показано для купирования "пируэт"-тахикардии, угрожающей жизни.

**Панангин** (аспаркам) содержит калия аспарагинат и магния аспарагинат. Применяют при аритмиях, обусловленных гипокалиемией, гипомagneмией. Препарат является переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство, а также сохранению энергетических ресурсов клетки. Панангин показан при нарушениях ритма, связанных с интоксикацией препаратами наперстянки, при пароксизмах мерцания предсердий. При нарушениях ритма в сочетании с атриовентрикулярной блокадой применять панангин не рекомендуется. Назначают внутрь по 1—2 драже 3 раза в день после еды.

Для купирования приступов аритмий раствор панангина вводят внутривенно медленно. Из побочных явлений препарат может вызывать тошноту, головокружение; противопоказан при острой и хронической недостаточности почек и гиперкалиемии.

**Ритмокор** содержит глюконовую кислоту в виде магниевой и калиевой солей. Глюконовая кислота является модулятором реакций пентозного шунта окисления глюкозы. Пентозофосфатный шунт обеспечивает возможность взаимопревращений гексоз и пентоз. Пентозы, образующиеся в реакциях шунта, являются субстратом для синтеза нуклеиновых кислот, обеспечивающих восстановительные процессы. Заслуживает особого внимания установленный Н. Laborit еще в 1963 г. факт энергообеспечения реакциями пентозофосфатного пути мембранного калий-натриевого насоса, что приводит к гиперполяризации мембраны и удлинению реполяризации за счет пролонгации калиевого тока через потенциал-зависимые  $K^+$ -каналы. Наличие в препарате магния и калия усиливает действие препарата на натрий-калиевую АТФазу.

Ритмокор применяют в виде внутривенных инъекций 10 %-го раствора или внутрь по 1 капсуле 3 раза в сутки.

**Аденозин** (АТФ-ЛОНГ, АТФ) при внутривенном введении оказывает отрицательное хроно- и дромотропное действие, замедляет проведение возбуждения в атриовентрикулярном узле, в локнах Пуркинье, блокирует кальциевые каналы, увеличивает проницаемость мембран для ионов калия. Препарат применяют при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии.

**Экстракт боярышника** (кардиоплант, кардиотон, кратал) содержит сумму флавоноидов этого растения и алкалоид витексин, оказывающий гликозидоподобное действие.

**Фармакодинамика.** Экстракт боярышника проявляет антиаритмическое действие в отношении предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца, обусловленных различными механизмами.

**Показания к применению:** синусовая тахикардия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия.

**Побочных эффектов** обычно не отмечается.

#### Формы выпуска препаратов

Chinidinum — таблетки по 0,1 и 0,2 г

Chinidin-durulex — таблетки

Novocainamidum — таблетки по 0,25 г; ампулы по 5 мл 10 %-го раствора

Disopyramide — капсулы по 0,1 г; ампулы по 5 мл 1 %-го раствора

Mexiletine — капсулы по 0,05 и 0,2 г; капсулы-депо по 0,36 г; ампулы по 10 мл 2,5 %-го раствора

Propafenone — таблетки по 0,13 и 0,3 г; ампулы по 10 мл 0,35 %-го раствора

Aethmozinum — таблетки по 0,025 и 0,1 г; ампулы по 2 мл 2,5 %-го раствора

Aethacizinum — таблетки по 0,05 и 0,1 г; ампулы по 2 мл 2,5 %-го раствора

Aimalinum — таблетки по 0,05 г; ампулы по 2 мл 2,5 %-го раствора

Allapininum — таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

Amiodarone — таблетки по 0,2 г; ампулы по 3 мл 5 %-го раствора

Nibentanum — ампулы по 2 мл 1 %-го раствора

Sotalol — таблетки по 0,08 и 0,16 г; ампулы по 4 мл 1 %-го раствора

Ornidum — ампулы по 1 мл 5 %-го раствора

### ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЕЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Высокий уровень спортивных достижений предъявляет особые требования к качеству подготовки спортсменов. Одним из основных условий высокой эффективности системы такой подготовки является строгий учет возрастных и индивидуальных анатомо-физиологических особенностей организма.



Хотя влияние физических упражнений на сердце изучается давно, еще очень много кардинальных вопросов спортивной кардиологии нельзя считать решенными. Кроме того, рост спортивных достижений постоянно ставит перед спортивной медициной, в том числе перед спортивной кардиологией, новые задачи. Помимо более тщательной диагностики различных морфологических изменений сердечной мышцы, при отборе к занятиям спортом и дозировании физических нагрузок речь идет о разностороннем изучении положительных сдвигов, возникающих в сердечно-сосудистой системе при адаптации к всевозрастающим физическим нагрузкам и заключающихся как в определенных морфологических изменениях, так и в изменениях регуляции. Большую роль играют исследования возможных негативных изменений сердечно-сосудистой системы при неправильно построенном тренировочном процессе.

Чрезмерная физическая нагрузка, а также физическая нагрузка на фоне очагов хронической инфекции вызывают патологические изменения и нарушения функции сердца спортсменов.

Органы и системы организма спортсмена по мере увеличения нагрузок и степени адаптации к ним претерпевают различные морфофункциональные перестройки. В процессе спортивной тренировки развиваются функциональные приспособительные изменения и в работе сердечно-сосудистой системы, которые подкрепляются морфологической перестройкой ("структурный след", по определению Ф. З. Меерсона) аппарата кровообращения и некоторых внутренних органов. Эта перестройка обеспечивает сердечно-сосудистой системе высокую работоспособность, позволяющую спортсмену переносить интенсивные и длительные физические нагрузки.

В литературе постоянно дискутируется вопрос об анатомических и функциональных характеристиках так называемого спортивного сердца, о пределе его физиологической адаптации и переходе в патологическую (Земцовский, 1995; A. Urhausen, 1997; Н. Д. Граевская, 1997). Лимитирующая роль деятельности сердца в обеспечении спортивной подготовки объясняет, почему именно этот орган чаще других подвергается перенапряжениям.

Немаловажно, что в ряде видов спорта, в которых требования к транспорту кислорода особенно высоки (циклические, скоростно-силовые, игровые), тренировка спортсмена сводится в определенной мере к тренировке самого сердца.

Тренеру необходимо хорошо знать структурно-функциональные особенности "спортивного сердца", понимать важность систематического врачебного контроля в целях предупреждения и профилактики нарушений функционального состояния и повреждений миокарда и т. д.

Сердце обладает уникальными особенностями приспособляться к интенсивной мышечной деятельности. Еще в XIX в. обратили внимание на особенности сердечно-сосудистой системы спортсменов. Так, у хорошо тренированных лиц были обнаружены увеличение размеров сердца, "высокий", упругий пульс и т. д. Уже в 1899 г. был предложен новый медицинский термин — "спортивное сердце" (S. Henschen). Под этим понятием подразумевалось увеличение сердца спортсмена в размерах и расценивалось это явление как патологическое. Термин "спортивное сердце" сохранился и до настоящего времени и широко используется. В 1938 г. Г. Ф. Ланг выделил два варианта "спортивного сердца" — физиологический и патологический. Определение, данное Г. Ф. Лангом, можно понимать двояко:

1) как более работоспособное сердце (в смысле способности удовлетворять в результате систематической тренировки более высоким требованиям, предъявляемым к нему при усиленной и длительной физической работе);

2) как патологически измененное сердце с пониженной работоспособностью вследствие чрезмерных напряжений спортивного характера.

Характерным для физиологического "спортивного сердца" является сочетание максимально экономного функционирования в покое и возможности достижения высокой, предельной функции при физической нагрузке. Таким образом, говоря о "спортивном сердце", следует помнить, что дилатацию сердца можно расценивать как адаптационную реакцию организма, но увеличение размеров сердца при формировании "спортивного сердца" происходит главным образом за счет расширения его полостей либо утолщения стенок желудочков. Дилатация полостей сердца касается как желудочков, так и предсердий. Наибольшее значение имеет дилатация желудочков, что обеспечивает одно из важных функциональных свойств "спортивного сердца" — высокую производительность.

Размеры сердца у спортсменов в значительной мере определяются характером спортивной деятельности. Наибольшие размеры отмечаются у представителей циклических видов спорта (лыжников, велосипедистов, бегунов на средние



и длинные дистанции). Несколько меньшие размеры сердца у спортсменов, в тренировке которых выносливости придается определенное значение, но это физическое качество не является доминирующим в данном виде спорта (бокс, борьба, спортивные игры и т. д.). И наконец, у спортсменов, развивающих главным образом скоростно-силовые качества, объем сердца увеличен крайне незначительно по сравнению с нетренированными людьми.

Дилатация сердца у представителей скоростно-силовых видов спорта в связи со всем указанным ранее не является рациональной. Такие случаи подлежат углубленному врачебному контролю для выяснения причины увеличения сердца. Совершенно очевидно, что физиологическая дилатация "спортивного сердца" ограничивается определенными пределами. Чрезмерный объем сердца (более 1200 см<sup>3</sup>) даже у спортсменов, тренирующихся на выносливость, может явиться результатом перехода физиологической дилатации сердца в патологическую. Значительное увеличение объема сердца (иногда до 1700 см<sup>3</sup>) отражает наличие патологических процессов в сердечной мышце, которые могут развиваться в результате нерациональной тренировки. Физиологическая дилатация сердца у спортсменов является весьма лабильной, и в процессе роста тренированности в подготовительный период объем сердца может увеличиться на 15—20 %.

Существуют особенности биоэлектрической активности миокарда и его метаболического обеспечения при адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузкам, предъявляемым на различных этапах годового цикла подготовки спортсменов.

В соревновательный период отмечается значительное урежение сердечного ритма, которое является отражением достаточно высокой тренированности миокарда и экономизацией сердечной деятельности в результате вагусных преобладаний.

Эти изменения функции сердца, фиксируемые на ЭКГ, могут привести к снижению работоспособности, а в дальнейшем — к более глубоким структурным изменениям в сердечной мышце. Все сказанное указывает на необходимость проведения регулярного комплексного, в том числе и кардиологического контроля на протяжении всего годового цикла подготовки. При этом особое внимание следует уделять обследованиям в подготовительный период, и при выявлении отклонений со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы необходимо своевременно

вносить коррекцию в тренировочный процесс, применять комплекс восстановительных мероприятий и восстанавливающих средств.

#### Фармакотерапия нарушений функции сердца у спортсменов

Среди мероприятий у спортсменов с перегрузкой сердца показано отстранение от тренировок до полной нормализации ЭКГ, необходима также санация очагов хронической инфекции.

При лечении дистрофических изменений необходимо учитывать их генез. В случае избыточного воздействия на миокард катехоламинов рекомендуют применение  $\beta$ -адреноблокаторов, а при недостаточности катехоламинового воздействия — леводопа (предшественник катехоламинов).

Показано также назначение средств, улучшающих метаболизм миокарда (ритмкор, кардиотон, АТФ-ЛОНГ, АТФ-ФОРТЕ, оротат калия, фолиевая кислота, пангамат кальция, анаболические стероиды, кокарбоксилаза, поливитамины, пиридоксальфосфат, витамин В<sub>12</sub>, рибоксин, препараты карнитина).

Превентивная фармакотерапия ранних стадий хронического физического перенапряжения сердца предусматривает использование средств, которые по своему действию могут расцениваться как активизирующие синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализующие электролитный баланс, обладающие адренолитическим действием. Однако их назначение должно быть дифференцированным в зависимости от наличия преобладающего фактора — дилатации и/или гипертрофии, поскольку это предполагает воздействие на основной патогенетический механизм проявлений "спортивного сердца" — систолическую и/или диастолическую функцию миокарда.

В случае преобладания гипертрофии миокарда, оцениваемой по массе миокарда левого желудочка и индексу массы миокарда, над дилатацией следует ограничить применение препаратов метаболического действия, усиливающих пластические процессы в миокарде, поскольку на стадии патологического "спортивного сердца" возможно усиление развития гипертрофии. В данном случае показаны препараты энергизирующего действия, повышающие образование АТФ и креатинфосфата, необходимых для усиления как систолы, так и диастолы. Рекомендуются препараты аденозинтрифосфорной кислоты и ее координационных соединений, обеспечивающих более стабильное действие — АТФ-ЛОНГ, АТФ-ФОРТЕ, этон. Механизм действия этих препаратов основан



на влиянии на пуриnergические рецепторы сердца, что приводит к ограничению кальциевой "перегрузки" миоцитов, вазодилатации коронарных артерий, снижению постнагрузки и экономизации деятельности сердца. Кроме того, координационные комплексы менее подвержены дезаминированию аденозиндезаминазой, что обеспечивает пролонгированный эффект, в отличие от аденозинтрифосфорной кислоты. Продукты метаболизма АТФ-ЛОНГ, АТФ-ФОРТЕ способны активировать внутриклеточный синтез АТФ *de novo* через стадию образования пуриновых оснований.

АТФ-ЛОНГ выпускается в таблетках по 0,01 и 0,02 г и в ампулах по 2 мл 2 %-го раствора, АТФ-ФОРТЕ — в таблетках по 0,015 и 0,03 г, этон — в таблетках по 0,05 г.

Действие креатинфосфата (неотона) основано на подавлении активности 5-нуклеотидазы, что приводит к уменьшению распада АТФ в клетках, особенно в эритроцитах. Препараты креатинфосфата посредством синтеза *de novo* увеличивают пул внутриклеточного креатинфосфата, способствуя усилению сократительной активности миокарда. Более привлекательными с этой точки зрения являются хелатные соединения креатинфосфата с ионами магния (реатон), что обеспечивает более высокую эффективность препарата, поскольку в таком комплексе он менее подвержен разрушению и может применяться в виде таблеток, содержащих 0,5 г действующего вещества. Реатон является первым таблетированным хелатным комплексом креатинфосфата.

Неотон выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 0,5 и 1,0 г, реатон — в таблетках для сублингвального применения по 0,5 г.

Для усиления энергетических процессов в миокарде показано назначение липоевой кислоты, принимающей участие в синтезе ацетил-коэнзима А, что уменьшает количество продуцируемого лактата и увеличивает образование пировиноградной кислоты, являющейся активным энергетическим субстратом. Липоевая кислота выпускается в виде инъекций по 2 мл 2 %-го раствора.

Усиление энергообразования и уменьшение накопления лактата в миокардиоцитах присуще кокарбоксилазе, особенно ее хелатной форме с ионами магния — алактону. Препараты воздействуют на альтернативный путь образования энергии в миоцитах, активируя транскетолазную реакцию пентозофосфатного шунта окисления глюкозы. Кокарбоксилаза выпускается в виде

лиофилизированного порошка по 0,05 г во флаконах, алактон — в таблетках, содержащих 0,05 г хелатного соединения кокарбоксилазы.

Еще одним препаратом, непосредственно действующим на реакции пентозофосфатного шунта, является ритмкор, который содержит глюконовую кислоту в виде магниевой и калиевой солей. Биодоступность препарата составляет около 95 %, что позволяет избежать побочного влияния магния на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поскольку всасываемость других препаратов магния из него не превышает 40 %. Глюконовая кислота стимулирует пентозофосфатный путь окисления глюкозы в миокарде, повышая энергообразование в миокарде и скелетных мышцах, и способствует уменьшению выраженности клинических и ЭКГ-проявлений "спортивного сердца", а также достоверно улучшает физическую работоспособность. Ритмкор оказывает и антиаритмическое действие, что позволяет рассматривать его как средство патогенетической терапии пролапса митрального клапана.

Следует заметить, что магний в виде соли глюконовой кислоты находится в препарате кардиотон, содержащем, кроме того, фолиевую кислоту и экстракт боярышника (гликозид витексин). Последний обладает умеренной кардиотонической активностью, отличающейся по механизму действия от сердечных гликозидов. Это позволяет применять кардиотон при пролапсе митрального клапана, и в том числе и при "спортивном сердце". Витексин, входящий в кардиотон, реализует свое действие через усиление адаптивного механизма Франка—Старлинга, а не через увеличение ионов кальция в миокардиоцитах, что выгодно отличает его от сердечных гликозидов, которые в случае диастолической дисфункции при "спортивном сердце" противопоказаны. Ритмкор выпускается в капсулах по 0,36 г и ампулах по 5 мл 10 %-го раствора.

Для усиления энергетических процессов показано назначение препаратов L-карнитина. Улучшая утилизацию жирных кислот, карнитин уменьшает явления энергодефицита, стимулируя образование АТФ в митохондриях. Кроме того, препараты карнитина могут увеличивать фракцию выброса, не влияя на развитие гипертрофии миокарда. Карнитин способен также уменьшать явления ацидоза. Выпускается в виде капсул по 0,5 г, ампул и сиропа для питья.

При "спортивном сердце" оправдано и назначение препаратов, содержащих дыхательные ферменты — цитохром С (цито-мак) и коэнзим Q<sub>10</sub>



(композитум), которые улучшают тканевое дыхание воздействуя на транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий, способствуют усилению окислительного фосфорилирования.

При выраженной гипертрофии и развитии систолической дисфункции миокарда и сопутствующих нарушениях ритма сердца, а так же у лиц с симпатикотонией показано назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (табл. 2.6).

Использование их противопоказано при брадикардии (ЧСС менее 55 уд·мин<sup>-1</sup>); в случае необходимости подбор доз следует проводить титровано и учитывать тот факт, что  $\beta$ -адреноблокаторы входят в перечень веществ, запрещенных WADA.

При дилатационной форме "спортивного сердца", помимо препаратов энергетического действия, может быть оправдано назначение средств, влияющих на пластический обмен миокарда.

Общепринято назначение метилурацила в сочетании с фолиевой кислотой и витамином B<sub>12</sub>, другая схема включает оротат калия, кокарбоксилазу и витамин B<sub>15</sub>. При наличии нарушения сердечного ритма к таким схемам добавляют ритмокор или панангин. Возможно и назначение анаболических стероидов. Усиливая биосинтез белка, они в состоянии увеличивать и массу миокарда, нормализуя показатель отношения массы миокарда желудочков к размеру полостей. Препараты обладают различным андрогенно-анаболическим индексом, что следует учитывать при их использовании. Эти средства противопоказаны в подростковом возрасте. Следует помнить, что их назначение должно быть строго оправданным только с лечебной целью!

Для профилактики ХФПС предлагается также использовать различные схемы применения поливитаминов (Сейфулла, 1999). Известны также попытки разработать методы профилактики ХФПС у юных спортсменов с применением адаптогенов растительного происхождения (полисол-2, антигипоксин), методов физической реабилитации, а также антиоксидантов — аскорбиновой кислоты, токоферола, метионина (Поляков, 1994; Азизов, 1997; Айдаева, 1998).

Показана эффективность терапии препаратами магния при проявлениях дезадаптации к физическим нагрузкам, при этом применение оротата магния способствует повышению физической работоспособности у спортсменов (Джалалов, 2000; Богослав, 2001).

Препараты, содержащие магний (магне-форте, ритмокор, магне-B<sub>6</sub>, магнерот) наиболее оправданы при наличии тоногенной дилатации. Являясь

ТАБЛИЦА 2.6 — Основные препараты  $\beta$ -адреноблокаторов

Препарат	Доза и кратность приема
Пропранолол	20—80 мг 2 раза в сутки
Метопролол	50—200 мг 2 раза в сутки
Надолол	40—80 мг в сутки
Тимолол	10 мг 3 раза в сутки
Ацебутолол	200—600 мг 2 раза в сутки
Бетаксолол	10—20 мг в сутки
Бисопролол	10 мг в сутки
Лабетолол	200—600 мг 3 раза в день

естественными антагонистами ионов кальция, они способствуют уменьшению "кальциевой" перегрузки миоцитов, улучшая тем самым диастолическую функцию (расслабление) миокарда, что приводит к активации механизма Франка—Старлинга и усилению сократительной функции. В случае выраженной диастолической дисфункции возможно применение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, лацидипин). Однако следует учитывать их выраженное гемодинамическое (снижающее АД) действие, поэтому лучше отдать предпочтение магнийсодержащим препаратам. Кроме того, некоторые препараты обладают выраженным антиаритмическим эффектом (ритмокор, магнерот), что позволяет осуществлять профилактику нарушений ритма сердца. Эти препараты не влияют на ЧСС, поэтому их можно назначать при брадикардии.

При тоногенной дилатации возможно применение препаратов, угнетающих карнитинзависимый механизм окисления жирных кислот — триметазидина, ранолазина, однако их использование должно носить курсовой характер. Следует помнить, что при гипертрофической форме "спортивного сердца" их назначение малоцелесообразно. Триметазидин (предуктал) выпускается в виде таблеток по 0,02 и 0,037 г, ранолазин — в таблетках по 0,5 г.

В последние годы для профилактики и устранения последствий отрицательного воздействия на организм интенсивных занятий спортом все шире применяют гомеопатический метод, основанный на фундаментальных законах природы, с использованием микродоз веществ, главным образом, естественного происхождения. Это расширяет адаптационные возможности организма (в том числе и к воздействию физических нагрузок, разновидностями которых являются тренировки и соревнования), не вызывая при этом побочных эффектов, аллергических реакций, лекарственной



зависимости и лекарственной болезни. Гомеопатические средства не являются запрещенными и не выявляются при допинг-контроле.

Следует отметить, что кардиологическая патология может появляться и у спортсменов-подростков. Юные спортсмены с патологическим "спортивным сердцем" должны находиться под постоянным контролем кардиоревматолога (табл. 2.7).

Большое значение в предупреждении развития патологического "спортивного сердца" имеет правильный режим тренировки.

Важным является научное обоснование режимов спортивной тренировки в детском, подростковом и юношеском возрастах. Это относится и к физической оздоровительной программе. Пороговой величиной интенсивности нагрузки, обеспечивающей минимальный оздоровительный эффект, принято считать работу на уровне 50 % МПК или 65 % максимальной возрастной ЧСС (соответствует пульсу около 120 уд·мин<sup>-1</sup> для начинающих и 130 уд·мин<sup>-1</sup> для подготовленных бегунов). Тренировка при ЧСС ниже указанных величин малоэффективна для развития выносливости, поскольку ударный объем крови в этом случае не достигает максимального значения и сердце не до конца использует свои резервные возможности.

Следовательно, диапазон безопасных нагрузок, оказывающих тренирующий эффект в оздоровительной физкультуре, в зависимости от возраста и уровня подготовленности может колебаться от 120 до 150 уд·мин<sup>-1</sup>. Тренировка с более высокой ЧСС в оздоровительном беге не может быть признана целесообразной, так как имеет явную спортивную направленность. Это подтверждают и рекомендации Американского института спортивной медицины (АИСМ).

При выборе тренирующих нагрузок у юных спортсменов следует учитывать особенности их гемодинамики. По данным И. Т. Корнеевой с соавторами (2003), в состоянии покоя у юных спортсменов с нормокинетическим типом кровообращения хроноинотропный механизм практически не участвует в обеспечении сердечного выброса, и спортсменов с таким типом кровообращения следует рассматривать как недостаточно адаптированных к выполнению работы на выносливость. Для юных спортсменов с гиперкинетическим типом кровообращения следует рекомендовать объемные, но малоинтенсивные нагрузки, а для юных спортсменов с нормокинетическим типом кровообращения — увеличение объема нагрузок в щадяще-возрастающем режиме.

Проблема физиологического и патологического "спортивного сердца" остается актуальной и в современных условиях обусловливается возрас-

ТАБЛИЦА 2.7 — *Метаболические препараты в детской практике (Казак, 2006)*

Название	Дозы и пути введения
Актовегин (солкосерил)	Внутрь 1 драже 3 раза в сутки или 2—5 мл в/в струйно или капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида через сутки в течение 10 дней
АТФ-ЛОНГ	60—80 мг в сутки
Инозин (рибоксин)	Внутрь 1—2 табл. (200—400 мг) 3 раза в сутки 4—6 нед или 5—10 мл 2 %-го раствора в/в струйно или капельно 1 раз в сутки (10—14 дней)
Калия оротат	20 мг·кг <sup>-1</sup> в сутки внутрь в 3 приема
Липоевая кислота	Внутрь по 1—2 табл. 2—3 раза в сутки
Оротат магния	Внутрь по 1 табл. (500 мг) 2 раза в сутки в течение 6 нед
Магне-В <sub>6</sub>	Внутрь 1 табл. или 1/2 ампулы (5 мл) 2 раза в сутки
Мега-L-карнитин	Внутрь по 1 мл (0,5 г карнитина) 1—2 раза в сутки
Милдронат	Внутрь по 1 капс. (250 мг) 1—2 раза в день на протяжении 2—3 нед или 1,0—2,5—5,0 мл парентерально (50 мг·кг <sup>-1</sup> ) 10 %-го раствора в сутки курсом 5—10 сут
Неотон (фосфокреатинин)	1—2 г в/в капельно в 200 мл 5 %-го раствора глюкозы 1—2 раза в сутки (курсовая доза 5—8 г)
Панангин (аспаркам)	Внутрь 10—20 мг·кг <sup>-1</sup> 3 раза в сутки 2—3 нед или 2—5 мл в/в медленно или капельно в 5—10 %-м растворе глюкозы
Предуктал (триметазидин)	Внутрь по 1/2 табл. (20 мг) 3 раза в день
Цитохром С	0,5 мг·кг <sup>-1</sup> в сутки (4—8 мл 0,25 %-го раствора) в/в капельно в 200 мл 5 %-го раствора глюкозы 1 раз в день
Карнитина хлорид	20 %-й раствор до 6 лет — 14 капель, после 6 лет — от 25 до 40 капель 2—3 раза в день 3—4 нед
Фосфаден	1 мг·кг <sup>-1</sup> до 6 лет 2 раза, после 6 лет — 3 раза в сутки или 2 %-й раствор 25 мг·кг <sup>-1</sup> в/м 2—3 раза в сутки на протяжении 10—14 дней
Ритмокор	Капсулы 0,36 г: детям старше 6 лет по 1 капс. 2 раза в сутки, старше 12 лет — по 1 капс. 3 раза в сутки



тающими физическими и психоэмоциональными нагрузками в спорте, острой борьбой на соревнованиях, высоким уровнем спортивных достижений. Правильно разработанный тренировочный процесс под врачебным контролем при адекватной фармакологической поддержке дает возможность предупредить развитие патологического "спортивного сердца", сохранить здоровье спортсменов.

#### Формы выпуска препаратов

Actoveginum — таблетки по 0,2 г; флаконы по 2; 5; 10 мл 4 %-го раствора

Solcoseryl — ампулы по 2; 5; 10 мл 4,25 %-го раствора

Riboxinum — таблетки по 0,2; 0,4 г, ампулы 5; 10 мл 2 %-го раствора

Kalii orotas — таблетки по 0,2 г

Magne B<sub>6</sub> — таблетки

Magnerot — таблетки по 0,5 г

Mildronatum — капсулы по 0,25 г; ампулы по 5 мл 10 %-го раствора

Neotonum — флаконы лиофилизированного порошка по 1,0 г

Asparkam (Panangin) — таблетки; ампулы по 5; 10; 20 мл

Preductal — таблетки по 0,02 г; таблетки ретард по 0,035 г

### ГЕПАТОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ассортимент лекарственных средств, используемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей и называемых гепатотропными, насчитывает более 1000 наименований.

Средства, применяемые специально для лечения и профилактики заболеваний печени и желчевыводящих путей, в настоящее время в зависимости от направленности основного действия подразделяют на три группы:

- гепатопротекторные;
- желчегонные;
- холелитолитические.

**Гепатопротекторы** — сравнительно небольшая группа лекарственных средств, оказывающих избирательное действие на печень. Они нормализуют функциональную активность печени, восстанавливают гомеостаз и стимулируют репаративно-регенерационные процессы в ней, а также повышают устойчивость печени к действию патогенных факторов.

Желчегонными называют препараты, усиливающие секрецию и способствующие оттоку желчи в 12-перстную кишку.

**Холелитолитические** средства способствуют растворению желчных камней.

Ранее не совсем обоснованно в спортивной фармакологии все препараты, действие которых направлено на улучшение печеночного метаболизма, защиту гепатоцитов, ускорение оттока желчи, относили к гепатопротекторам (Кулиников, 2001). Мы предлагаем и в спортивной фармакологии придерживаться принципов, принятых в фармакологии вообще.

При интенсивных физических нагрузках на различных этапах спортивной деятельности образуется огромное количество продуктов катаболизма, вызывающих повреждение клеток печени — гепатоцитов. Кроме того, ряд применяемых в спортивной медицине лекарственных препаратов и/или их метаболиты также могут вызывать поражение печени. Исходя из этого гепатозащитным препаратам (гепатопротекторам) принадлежит не последнее место в арсенале спортивного врача. Желчегонные средства — также достаточно часто используются в спортивной медицине как по своему прямому назначению, так и вследствие того, что в результате перекрестного взаимодействия многих лекарственных средств различных групп, входящих в схемы фармакологического обеспечения тренировочной и соревновательной деятельности, могут нарушаться процессы желчеотделения. Этому может способствовать и интенсивная потеря жидкости организмом спортсмена. Что касается препаратов холелитолитического действия, то их применение, кроме спорадических случаев холелитиаза, вызвано, к сожалению, тем, что особые условия, в которых находится организм спортсмена, могут вызывать застой желчи и развитие желчнокаменной болезни.

Гепатопротекторные препараты усиливают детоксикационную функцию печени, стимулируя активность ее ферментных систем, в первую очередь, цитохрома Р-450 и других микросомальных ферментов. Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы в организме, в том числе витамины, антиоксидантные препараты, антигипоксанты, а также эссенциале, дипромоний, аминокислоты (метионин, орнитин и др.), липоевая кислота, липамин и т. д.

В качестве специальных гепатопротекторных средств внедрены в практику некоторые суммарные препараты флавоноидной структуры (сilibинин, силибор, левасил, катерген); близкие по структуре к витаминам группы Р (рутин, кверце-



тин); препараты из лекарственных растений (лив-52, валили и др.).

Желчегонные препараты, способствуя ускорению оттока желчи из желчного пузыря, в спортивной медицине могут быть использованы не только для лечения соответствующих заболеваний, обусловленных дискинезиями желчевыводящих путей, но и для профилактики застоя желчи и возникновения болевого синдрома, обусловленного этим. Желчегонные препараты принято делить на две подгруппы.

1. Средства, усиливающие образование желчи и желчных кислот (холеретики или холесекретрики)

1.1. Истинные холеретики — препараты, увеличивающие синтез желчных кислот: к этой подгруппе относятся препараты, содержащие желчные кислоты и желчь: аллохол, лиобил, холеним и др.; ряд средств растительного происхождения (цветки бессмертника, кукурузные рыльца, флакумин, фламин, конвафлавин, берберин), а также некоторые синтетические препараты (оксафенамид, никодин, циквалон).

1.2. Гидрохолеретики — средства, увеличивающие объем желчи за счет водного компонента (минеральные воды), а также ксилит, сорбит, маннит.

2. Средства, способствующие выделению желчи из желчного пузыря в кишечник (холекинетики и холеспазмолитики) в зависимости от механизма выделения желчи соответственно путем повышения тонуса желчного пузыря и/или понижения тонуса желчных путей и сфинктера Одди.

2.1. Холекинетики — средства, повышающие тонус желчного пузыря и расслабляющие сфинктер Одди. Холекинетическое действие оказывают магния сульфат, натрия сульфат, барбарис и некоторые другие препараты.

2.2. Холеспазмолитики — М-холиноблокаторы и спазмолитики миотропного действия. Снижение тонуса желчных путей (холеспазмолитическое воздействие) вызывают различные миотропные средства (папаверин, но-шпа, олиметин, эуфиллин), холиноблокаторы, а также нитраты.

Следует учитывать, что действие желчегонных лекарственных препаратов, в связи с облегчением оттока желчи и снижением нагрузки на паренхиму печени, усилением кровотока в органе, уменьшением воспалительных явлений и т. п., в определенной степени сопровождается гепатопротекторным эффектом.

Холелитолитические средства, способные растворять образующиеся в желчном пузыре и желчевыводящих путях холестериновые камни, относятся, в основном, к производным дезоксихолевой

кислоты. В частности, это препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), обнаруженной в 1902 г в желчи полярного белого медведя — *Ursus ursus* (отсюда и название — “урсо”). Такое же действие оказывает изомерная хенодезоксихолевая кислота (ХДХК). Установлено, что они понижают содержание холестерина в желчи при незначительном одновременном повышении уровня желчных кислот. Оба препарата применяют только при наличии холестериновых камней малого размера. В настоящее время идет интенсивный поиск новых холелитолитических препаратов.

Кроме классификации гепатотропных средств по механизму действия, существуют в медицинской литературе и используются в практике и другие классификации.

В зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений лекарственные препараты для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы условно можно разделить на следующие группы:

1) средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты, гидролизаты белков, пептиды, производные пурина и пиримидина);

2) средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);

3) желчегонные средства растительного и синтетического происхождения;

4) противовирусные, антимикробные средства;

5) иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, иммуностимуляторы;

6) противовоспалительные стероидные и нестероидные препараты;

7) ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков;

8) гепатопротекторные средства, в том числе

- растительные полифенолы;
- синтетические препараты;
- фосфолипидные и липосомальные препараты;
- органопрепараты;

9) антиоксиданты.

Такая классификация (Журавель Е. В., Дроговоз С. М., 1998) является патогенетически обоснованной, однако затрагивает спектр препаратов, которые используются в лечебной практике вообще, а не только для терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Для удобства предлагаем базовую схему структуры класса гепатотропных препаратов (рис. 2.4)



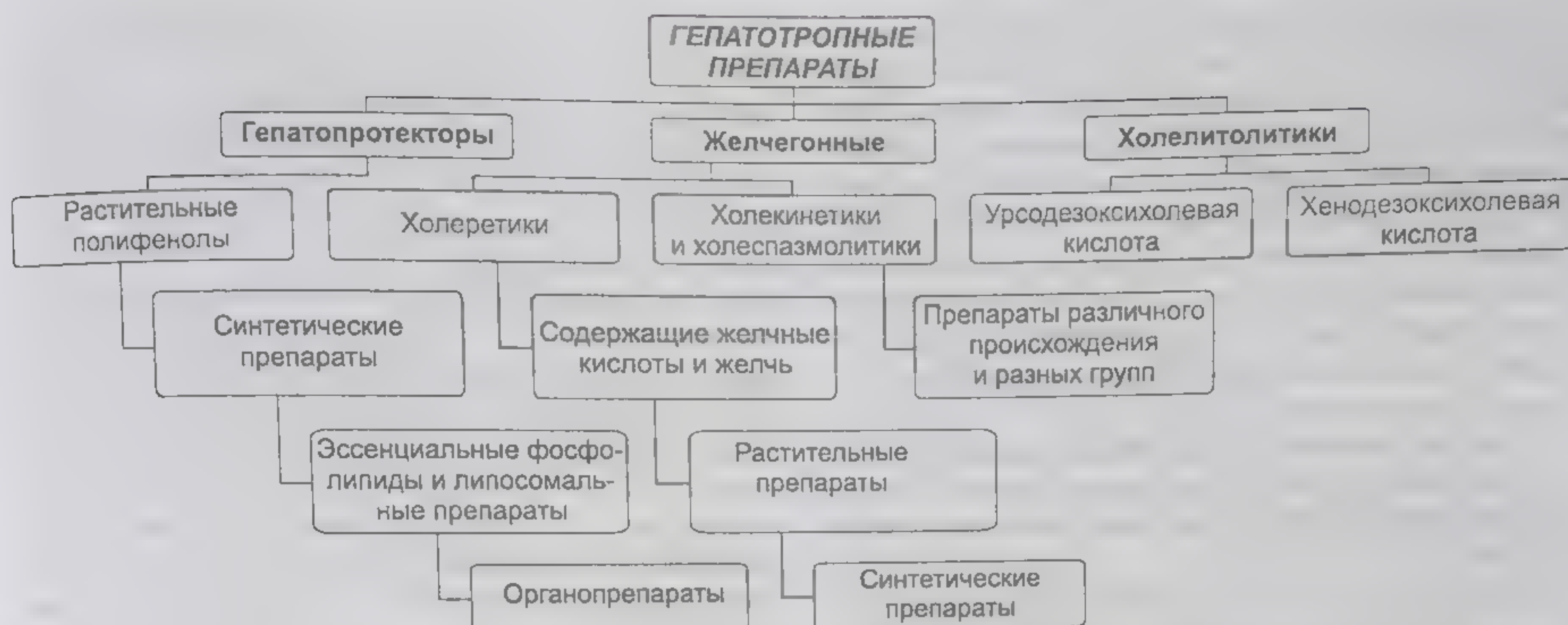


РИСУНОК 2.4 — Общая структура класса гепатотропных препаратов

Очень распространенной и более суженной применительно к лечению заболеваний гепатобилиарной зоны является классификация гепатотропных препаратов, построенная на их структурных особенностях и происхождении.

#### Классификация гепатотропных средств в зависимости от происхождения

##### 1. Препараты растительного происхождения:

1.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой — легалон, силимарин, силибинин, карсил, дарсил, гепарсил, лепротек, ливолек, натуркарсефт, силегон, силибор, гепабене, левасил, симепар, гепатофальк.

1.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений — артишока экстракт-Здоровье, артихол, хофитол, холивер, лив-52, катерген (цианиданол), тыквеол, гепатофит, фламин, бонджигар, соларен.

2. Препараты животного происхождения — витогепат, гепатосан, симепар, сирепар, трофопар эрбисол ультрафарм.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды — фосфолип, эссенциале Н и эссенциале-форте Н, ливолин форте, эссенциальные фосфолипиды-Дарница, ливолакт, липин, лиолив, фосфоглив, а также аналогичный ему по составу Essliver forte.

4. Препараты синтетического происхождения — антраль, тиотриазолин, кислота липоевая (тиоктаид), зиксорин.

5. Препараты разных групп — адеметионин (гептрал), глутаргин, цитрагинин, Геп-Мерц, гепасол.

6. Гомеопатические препараты — галстена, хепель, холе-гран, гепар композитум.

7. Препараты желчных кислот — урсодезоксихолиевая кислота (урсофальк), урсосан, хенофальк.

При изложении будем придерживаться классификации гепатотропных средств с учетом механизмов их действия, а внутри групп — в зависимости от происхождения и структуры препаратов.

#### Гепатопротекторные средства

Для спортивной фармакологии в связи с особыми метаболическими перестройками, о которых уже упоминалось, очень важными являются препараты прямого гепатозащитного действия. В арсенале современных гепатопротекторных средств в связи с практическим отсутствием противопоказаний и незначительным числом побочных эффектов одно из ведущих мест по объему занимают препараты растительного происхождения (рис. 2.5).



РИСУНОК 2.5 — Основные компоненты спектра гепатопротекторных препаратов (Журавель, Дроговоз, 1998)



К их числу относятся, в первую очередь, препараты на основе расторопши пятнистой, артишока полевого и куркумы длинной. В целом показаниями к применению препаратов на основе растительного сырья являются острые и хронические гепатиты, состояние после перенесенного токсического гепатита, профилактика токсических поражений печени, в том числе ксенобиотиками (алкоголем, лекарственными препаратами и др.), дистрофия и жировая инфильтрация печени, цирроз печени.

#### *1. Препараты растительного происхождения*

##### *1.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой.*

Все препараты этой группы содержат в своем составе смесь изомерных флавоноидов (фенилхроманонов) плодов растения расторопши пятнистой *seu* остропестрой (*Silybum marianum* L.) семейства сложноцветных. Свойства расторопши пятнистой (молочного чертополоха) известны более 2000 лет. Еще в Древнем Риме ее использовали для лечения различных отравлений. Основным компонентом экстракта плодов этого растения является **силимарин**. Последний, как было установлено в 1969 г., представляет собой смесь трех изомерных соединений — силибинина, силикрстина и силидианина в соотношении 3:1:1, среди которых силибинин является основным компонентом и определяет фармакологические свойства содержащих его препаратов: мембранопротекторные, антиоксидантные и метаболические (усиление синтеза белка, нормализация обмена фосфолипидов).

Флавоноид силибинин оказывает гепатопротекторное и антитоксическое действие, стимулирует синтез белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах. За счет фенольной структуры силибинина способен связывать свободные радикалы и прекращать процесс пероксидного окисления липидов (и тем самым — дальнейшее разрушение клеточных структур) и, кроме того, тормозить образование малонового диальдегида и повышенное поглощение кислорода. За счет блокирования мест связывания токсинов или транспортных систем препятствует их проникновению в гепатоцит, в частности, ядов грибов бледной поганки. При алкогольных поражениях печени гепатопротекторное действие гепатофальк-планта обусловлено блокадой выработки ацетальдегида и связыванием свободных радикалов, что способствует также сохранению запасов глутатиона, играющего важную роль в печеночной дезинтоксикации ксенобиотиков.

Метаболическое действие силибинина проявляется в стимуляции синтеза РНК и фосфолипидов в клетках печени, нормализации ее липотропной функции. Стимуляция синтеза белка способствует регенерации ткани печени.

Производные силимарина проявляют также иммуномодулирующее действие.

Силибинин абсорбируется в пищеварительном канале, до 90 % концентрируется в печени, где происходит его биотрансформация путем конъюгации. Силибинин включается в энтерогепатическую циркуляцию, экскретируется с желчью в кишечник, где 50 % его повторно всасывается, не кумулирует. Период полувыведения силибинина составляет 6 ч. Выделяется из организма преимущественно с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов.

*Фармакокинетика силимарина и его составляющих.* После приема внутрь максимальная концентрация силимарина в плазме крови достигается через 30 мин, препарат слабо связывается с белками плазмы крови. Его биотрансформация происходит в печени. Более 80 % силимарина выделяется с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Максимум выделения с желчью достигается через 2 ч. До 40 % выделившегося с желчью силимарина вновь реабсорбируется, в результате чего создается кишечно-печеночный круговорот. Период полувыведения составляет 5,5–6 ч.

Гепатопротекторное действие силимарина обусловлено его антиоксидантным, мембраностабилизирующим и стимулирующим репаративные свойства печеночных клеток влиянием. Ведущим механизмом повреждения гепатоцитов при действии токсинов экзогенного и эндогенного происхождения является избыточное накопление свободных радикалов и продуктов пероксидного окисления липидов. Силимарин превращает свободные радикалы в нетоксичные формы, препятствует накоплению гидропероксидов липидов, тем самым уменьшает степень повреждения клеточных мембран гепатоцитов. Стабилизируя ее, силимарин замедляет поступление в них токсических продуктов метаболизма. Препарат способствует снижению уровня трансаминаз в сыворотке крови, уменьшает степень жировой дистрофии печени, нормализует ее липотропную функцию. Силимарин увеличивает активность РНК-полимеразы гепатоцитов, синтез белка и способствует регенерации ткани печени. Таким образом препарат нормализует функцию печени при различных острых и хронических патологических состояниях.



На основе экстракта плодов расторопши пятнистой создано множество препаратов. Приводим основные из них.

Препарат **силибинин** по химической структуре представляет собой 3,5,7-тригидрокси-2-[3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-гидроксиметил-1,4-бенздиоксан-6-ил]-4-хроманон.

При его приеме улучшается общее состояние пациентов с заболеваниями печени, уменьшается количество субъективных жалоб, препарат нормализует лабораторные показатели (активность трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, уровень билирубина). Длительное применение достоверно увеличивает процент выживаемости больных, страдающих циррозом печени. Выпускается силибинин в таблетках, драже и капсулах. Режим приема и дозы устанавливаются индивидуально. Взрослым назначают по 70—140 мг силибинина 2—3 раза в день.

**Показания к применению:** токсические повреждения печени (алкоголизм, интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов, лекарственные поражения печени) и их профилактика; хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии); состояния после инфекционного и токсического гепатитов, дистрофия и жировая инфильтрация печени; коррекция нарушений липидного обмена.

**Противопоказания:** гиперчувствительность.

**Побочные эффекты:** изредка — диарея, аллергические реакции.

**Силибор** также представляет собой сумму флавоноидов из плодов расторопши пятнистой. Проявляет гепатопротекторные свойства, обладает антиоксидантной активностью, стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов.

**Показания к применению:** гепатит, цирроз печени. Назначают силибор ежедневно внутрь, до еды, по 40—80 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения — 1—2 мес. Курс лечения можно продлить до 3—6 мес или повторить (через 1—2 мес). Препарат обычно хорошо переносится, в редких случаях возможны кожные аллергические реакции, тогда препарат отменяют.

Близкие по составу и действию лекарственные средства, содержащие силимарин, силибинин и экстракт плодов расторопши пятнистой, производятся и зарегистрированы в разных странах под различными торговыми названиями: гепапарсил (концерн “Стирол”, Украина), карсил (“Medica”, Бельгия; “Pharmachim Holding EAD”, Болгария), дарсил (“Дарница”, Украина), ле-

галон и легалон-35, (“Madaus”, Германия), ле-протек (“Zdravljе Pharmaceutical”, Югославия), натуркарсевт (“Bulgarian Rose-Sevtopolis”, Болгария), Росилимарин (Россия), силибор (“Здоровье”, Украина), силегон (“Biogal SA”, Венгрия), силимар (“Вилар”, Россия), силимар (таблетки 0,1 г), силимарин (“CT-Arzneimittel Chemische Tempelhof GmbH”, Германия), Силимарин-Гексал® (“Sandoz”, Швейцария), Силимарина СЕДИКО, Сиомин (“LEK”, Словения); а также Апиhepar, Dorogan, Duricol, Hepadestal, Laragon, Silarine, Silgen, Silibancol, Somatron и другие.

**Силимарин-Гексал®** также относится к гепатопротекторам растительного происхождения и выпускается в виде капсул по 172 мг. Одна капсула содержит сухой экстракт (60—70:1) из плодов расторопши пятнистой в количестве 242,8—285,7 мг, что эквивалентно 172—173 мг силимарина.

Свойства препарата обусловлены наличием в его составе экстрактивных веществ, выделенных из плодов расторопши пятнистой: силибинина, силидианина, силикрстина и других производных флавонола.

**Показания к применению:** хронические воспалительные заболевания печени, токсические поражения печени.

Назначают внутрь по 1 твердой капсуле 1—2 раза в сутки. Принимают после еды, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Обычный курс лечения составляет 3 мес, хотя, в общем, длительность лечения не ограничивается.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к его компонентам и возраст до 12 лет.

**Побочные эффекты:** очень редко отмечают реакции повышенной чувствительности, такие как экзантема, усиление диуреза, диарея.

**Силегон**, активным действующим началом которого также является силимарин, обладает выраженным гепатопротекторным и антитоксическим действием, тормозит проникновение токсинов в клетку печени, а также вызывает физико-химическую стабилизацию мембраны гепатоцитов и предотвращает выход из клетки ферментов и других веществ. Антиоксидантный эффект препарата обусловлен взаимодействием активного вещества со свободными радикалами в печеночных клетках и преобразованием их в менее токсичные соединения. После приема медленно всасывается в пищеварительном тракте (период полуадсорбции — 2,2 ч). Не накапливается в организме, выделяется преимущественно с желчью. Выпускается в драже по 0,07 г.



При тяжелых поражениях печени применяют по 2 драже 3 раза в день, затем по 2 драже 2 раза в день. В менее тяжелых случаях и для поддерживающей терапии достаточно 1—2 драже 3 раза в день. Драже принимают, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

*Показания к применению:* острый гепатит, комплекс поддерживающей терапии при хронических заболеваниях печени и циррозе.

*Побочные эффекты:* изредка — послабляющее действие.

**Гепарсил** — комплексный препарат, содержащий силимарин, силибинин и экстракт плодов расторопши, обладает гепатопротекторным и антитоксическим действием, тормозит проникновение токсинов в гепатоциты и стабилизирует клеточную мембрану. Антиоксидантный эффект препарата обусловлен взаимодействием силибина со свободными радикалами в печени и преобразованием их в менее токсичные вещества. Ускоряет репарацию клеток печени. Препарат выпускается в капсулах по 0,07 г и применяется по 2 капсулы 3 раза в день, затем по 1 капсуле 2—3 раза в день (при тяжелых поражениях печени). В менее тяжелых случаях и для поддерживающей терапии рекомендуется принимать по 1—2 капсулы 3 раза в день после еды, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

*Показания к применению:* острые и токсические гепатиты, поддерживающая терапия при хронических заболеваниях печени и циррозе.

*Побочные эффекты:* изредка — послабляющее действие.

**Легалон** является суммарным препаратом, содержащим силимарин, силибинин и экстракт плодов расторопши пятнистой. Применяется при острых (токсических) гепатитах, для поддерживающей терапии при хронических заболеваниях и циррозе печени. Выпускается в виде драже и капсул (легалон-70), содержащих по 0,07 г силимарина, не менее чем 0,03 г силибинина в 0,09 г экстракта плодов расторопши пятнистой, с удвоенным содержанием активных компонентов (легалон-140), а в последнее время — также капсул легалон-35 с соответственно уменьшенным их содержанием. При тяжелых поражениях печени назначают легалон-140 сначала по 1 капсуле 3 раза в день, затем по 1 капсуле 2 раза в день. В менее тяжелых случаях применяют легалон-70. Драже и капсулы принимают внутрь, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

*Побочные эффекты:* препарат обычно хорошо переносится, изредка наблюдается послабляющее действие.

В последнее время для внутривенных инфузий разработан препарат Legalon-SIL, являющийся производным силибинина (дигидросукцинат натрия соль) и в Украине на данный момент не зарегистрированный. Предлагается для применения при токсических поражениях печени, вызванных ядовитыми грибами, в первую очередь, бледной поганкой.

Существует и диетическая добавка к пище, содержащая 80 % силимарина и силибинин — **Милк Тистл (Силимарин)** ("Альтера Холдинг", Россия). Может применяться при вирусном и алкогольном гепатите, циррозе печени, поражении печени в результате отравления химическими веществами, при нарушении целостности гепатоцитов и снижении функциональной активности печени под действием некоторых лекарственных препаратов, а также в качестве защитного средства при работе с вредными веществами, в неблагоприятной экологической обстановке, при интенсивных физических нагрузках. Как диетическую добавку рекомендуется принимать по 1 капсуле 2 раза в день во время еды.

**Гепабене-Ratiopharm** представляет собой капсулированный препарат, содержащий комбинацию 0,1 г экстрактов плодов расторопши пятнистой и 0,275 г экстракта дымянки лекарственной. Оказывает желчегонное, гепатопротекторное и спазмолитическое действие.

Фармакокинетика силимарина и силибинина описана ранее. Основным действующим веществом дымянки лекарственной является производное фумаровой кислоты — алкалоид протопин (фумарин), который регулирует выработку и отток желчи. Протопин нормализует как слишком слабое, так и повышенное желчевыделение, снижает спазм сфинктера Одди, нормализует моторную функцию желчевыводящих путей при их дискинезии, а также восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование конкрементов в желчном пузыре.

*Показания к применению:* профилактика и лечение заболеваний желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, хронического гепатита и токсических поражений печени, а также постхолецистэктомический синдром.

Гепабене обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки, но не более 6 капсул. При ночном болевом синдроме рекомендуют дополнительный прием 1 капсулы перед сном. При необходимости суточную дозу препарата повышают до максимальной (6 капсул в 3—4 приема). Курс



лечения — не менее 3 мес. Капсулы принимают во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

**Противопоказания:** острые воспалительные заболевания печени и желчных протоков, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Побочные эффекты:** возможно послабляющее действие, увеличение диуреза, аллергические реакции.

В состав комбинированного растительного препарата **гепатофальк-планта**, наряду с экстрактом расторопши пятнистой, входят экстракты чистотела большого и турмерика яванского, что расширяет спектр фармакологического действия этого гепатопротекторного и желчегонного средства. Флавоноид силибинин, содержащийся в расторопше пятнистой, оказывает гепатопротекторное и антитоксическое действие; стимулирует синтез белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах, стабилизирует мембраны клеток печени и, вступая с ними в биохимическое взаимодействие, предотвращает потерю составных компонентов клетки (в том числе, трансаминаз). За счет фенольной структуры силибинин способен связывать свободные радикалы и прекращать процесс пероксидного окисления липидов и дальнейшее разрушение клеточных структур. Тормозит образование малонового диальдегида и повышенное поглощение кислорода. За счет блокирования мест связи токсинов или транспортных систем препятствует их проникновению в гепатоцит (в частности, ядов грибов бледной поганки). Стимулируя РНК-полимеразу, силибинин увеличивает синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов, ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов. При поражениях печени гепатопротекторное действие обусловлено также связыванием свободных радикалов (последнее способствует сохранению запасов глутатиона, играющего важную роль в печеночной дезинтоксикации ксенобиотиков). Алкалоид хелидонин чистотела большого, входящего в состав гепатофальк-планта, обладает анальгетическим, спазмолитическим (папавериноподобным) и желчегонным действием. Куркумин — активное вещество турмерика яванского *Curcuma longa* (желтокорешковой) — оказывает желчегонное и противовоспалительное действие; снижает содержание в желчи холестерина; обладает противомикробной активностью в отношении золотистого стафилококка, сальмонелл, микобактерий туберкулеза. Выпускается препарат в капсулах.

**Показания к применению:** хронический холецистит, холангит, диспепсический синдром после операции на желчевыводящих путях, дискинезия желчевыводящих путей, жировая дистрофия печени, острые и хронические гепатиты, цирроз печени.

Применяют гепатофальк-планта внутрь, перед приемом пищи, не раскусывая, запивая небольшим количеством жидкости. В начале лечения или в тяжелых случаях назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки (не более 2 нед); для поддерживающего лечения или в легких случаях — по 1 капсуле 3 раза в сутки. Курс лечения — 1–3 мес, повторное назначение возможно через 1–3 мес.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность, печеночная кома, обтурационная желтуха, эмпиема желчного пузыря, паралитическая кишечная непроходимость.

**Побочные эффекты:** могут развиваться аллергические реакции; при длительном применении — диспепсия, гастралгия, диарея, нарушения со стороны ЦНС.

К препаратам, которые содержат в своем составе силимарин и комплекс витаминов группы В, относятся сходные по составу и действию **левасил** (в Украине не зарегистрирован) и **симепар**.

В состав левасила (Brown & Burk Pharmaceutical Limited, Индия) входят силимарин, тиамин (вит. В<sub>1</sub>), рибофлавин (вит. В<sub>2</sub>), пиридоксин (вит. В<sub>6</sub>), ниацинамид (вит. В<sub>3</sub>) и цианокобаламин (вит. В<sub>12</sub>). Выпускается препарат в капсулах.

Левасил (Левасил<sup>TM</sup>-140) оказывает гепатопротекторное действие, что обусловлено его способностью стабилизировать проницаемость мембран гепатоцитов благодаря ингибированию процессов свободнорадикального окисления, 5-липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и торможению синтеза лейкотриена В<sub>2</sub>. Препарат способствует регенерации клеток печени, восстанавливает нормальную ультраструктуру гепатоцитов, задерживает дегенерацию митохондрий, увеличивает синтез белка и угнетает фибриногенез. Левасил проявляет гипохолестеринемическое действие, снижая синтез холестерина гепатоцитами и предупреждая пероксидное окисление липопротеинов низкой плотности, защищает клетки печени от негативного влияния токсических метаболитов и обладает онкопротекторным эффектом.

Терапевтическое действие силимарина как компонента левасила усиливается наличием в составе препарата витаминов группы В, которые



принимают участие в белковом и углеводном обмене, ускоряют процессы восстановления пораженных гепатоцитов, улучшают дезинтоксикационную функцию печени и восполняют в организме дефицит витаминов этой группы, который наблюдается при заболеваниях печени.

**Показания к применению:** хронические гепатиты различного генеза, в том числе токсические (медикаментозные отравления, алкогольное и радиационное поражение печени), цирроз печени, жировая инфильтрация печени, вирусный гепатит, заболевания кожи (дерматит, псориаз), в комплексном лечении при назначении антибиотиков, химиотерапии; при несбалансированном питании, курении, диспепсии.

**Побочные эффекты:** возможны аллергические реакции (высыпание на коже, зуд, крапивница), диарея.

Препарат Симепар ("Мерпа") выпускается в капсулах, содержащих 70 мг силимарина. Кроме того, в состав препарата входит комплекс витаминов, включающий тиамин гидрохлорид (4 мг), рибофлавин (4 мг), никотинамид (12 мг), пиридоксин гидрохлорид (4 мг), кальция пантотенат (8 мг), цианокобаламин (1,2 мкг) и некоторые микроэлементы.

Витамины, входящие в состав препарата, выполняют функцию коферментов в различных реакциях углеводного и белкового обмена. Витамин В<sub>2</sub> и никотинамид принимают участие в регуляции окислительно-восстановительных процессов, витамин В<sub>6</sub> является основной частью простатических групп разных ферментов и коферментов и играет важную роль в процессах метаболизма углеводов и жиров. Витамины группы В ускоряют восстановление поврежденной паренхимы печени и за счет этого усиливают ее детоксикационную функцию. При гепатопатиях существенно уменьшается способность печени к накоплению витаминов группы В, что приводит к развитию их дефицита в организме и самой печени. Применение симепара способствует устранению этого дефицита и нормализует обмен веществ.

После приема симепара более 80 % его выводится с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. В результате расщепления кишечной микрофлорой до 40 % выделившегося с желчью силимарина реабсорбируется и включается в кишечнопеченочную рециркуляцию. Период выведения силибидина — приблизительно 24 ч, при этом 20—40 % принятой дозы поступает в желчь и только 3—7 % выводится с мочой.

Препарат назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки. При длительном применении дозу можно снизить до 1—2 капсул в сутки. Капсулы принимают после еды, не разжевывая, с небольшим количеством воды.

**Показания к применению:** хронический гепатит, состояние после инфекционного или токсического гепатита, дистрофия и жировая инфильтрация печени; комплексное лечение цирроза печени, профилактика токсических, химических поражений печени (алкоголь, лекарственные препараты).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 12 лет.

**Побочные эффекты:** очень редко возможно обострение существующих вестибулярных нарушений; облысение, диспепсические расстройства и появление аллергических реакций (сыпь, зуд, покраснение кожи, ринит, конъюнктивит).

#### *1.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений*

В первую очередь, это препараты на основе травы артишока полевого (*Synapsa scolymus*) и куркумы длинной seu высокой (*Curcuma longa*), такие как артишока экстракт-Здоровье и артихол (Украина), цинарин, соларен (ВАТ "Фармак", Украина, в сотрудничестве с "Herbapol Прушков", Польша), холивер (Hau Giang Pharm. JSC., Вьетнам), хофитол (Laboratories Rosa-PHYTOPHARMA, Франция), ангирол (Biopharm-Romferchim, Румыния), а также другие растительные комплексные средства.

Фармакологические эффекты лекарственного препарата "Артишока экстракт-Здоровье", одна капсула которого содержит 0,1 г экстракта из свежей травы артишока посевного, связаны с наличием в его составе фенольного соединения цинарина в сочетании с фенокислотами, биофлавоноидами и другими веществами. Гепатопротекторное действие препарата обусловлено антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами артишока.

Кроме того, препарат стимулирует образование печенью желчи и ее выведение, обладает антитоксическим действием (способствует выведению из организма алкалоидов, солей тяжелых металлов), оказывает гипохолестеринемический эффект (снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, коэффициент атерогенности плазмы) и, способствуя выведению из организма мочевины, усиливает диурез.



**Показания к применению:** хронический гепатит, дискинезия желчевыводящих путей, хроническая интоксикация, атеросклероз.

**Противопоказания:** наличие крупных конкрементов в желчном пузыре или желчевыводящих путях.

Аналогичным фармакологическим действием обладает появившийся на фармацевтическом рынке в 2006 г. препарат **артихол** (ЗАТ "Киевский витаминный завод"), содержащий экстракт артишока посевного и выпускаемый в таблетках по 0,2 г, покрытых оболочкой. Препарат имеет также сходные с "Артишока экстракт-Здоровье" показания к применению и противопоказания. Принимается внутрь по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин перед приемом пищи или во время еды.

**Цинарин** или **Артишоков экстракт** (торговое название препарата) представляет собой экстракт сока свежих листьев артишока посевного.

Фенольное соединение цинарин в сочетании с фенолокислотами (кофеиновой, хлорогеновой, неохлорогеновой, криптохлорогеновой) оказывает желчегонное и гепатопротекторное действие, способствует усилению выведения из организма мочевины, токсинов, в том числе нитросоединений, алкалоидов, солей тяжелых металлов.

Препарат оказывает холеретическое и диуретическое действие, повышает антитоксическую функцию печени, устраняет расстройства пищеварения, обладает гепатопротекторной и гиполипидемической активностью.

Выпускается в драже, содержащем 300 мг сухого экстракта артишока. Назначается обычно для приема внутрь 3—4 раза в день по 1 драже. Препарат следует принимать во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Драже можно принимать в течение месяца и продолжить прием спустя месячный перерыв.

**Показания к применению:** диспепсия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени; при нарушении оттока желчи и гипокинезии желчного пузыря; комплексная терапия почечной недостаточности. В качестве дополнительного средства при хроническом гепатите, хронических интоксикациях (гепатотоксическими веществами, нитросоединениями, алкалоидами, солями тяжелых металлов).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, желчная гипертензия обструктивного типа, тяжелая форма печеночной недостаточности.

**Побочные эффекты:** при длительном применении высоких доз возникает диарея.

Синонимами цинарина с другими торговыми названиями являются **хофитол** для внутреннего и парентерального применения и **ангирол** в виде драже.

Препарат **хофитол**, содержащий экстракт из сока свежих листьев артишока посевного, оказывает гепатопротекторное и желчегонное действие (за счет холеретического и холекинетического эффекта), уменьшает печеночный холестаз и увеличивает отток желчи, повышает функциональную активность печеночных клеток и антитоксическую функцию печени. Хофитол характеризуется позитивным влиянием на липидный обмен, снижает уровень холестерина в крови. Препарат проявляет мочегонный эффект и снижает содержание мочевины в крови. Аскорбиновая кислота, каротин, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, инулин, которые содержатся в артишоке, регулируют обменные процессы в организме. Хофитол улучшает состояние фетоплацентарной системы, что наряду с описанными свойствами позволяет использовать его в акушерстве и гинекологии. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, в виде раствора для приема внутрь во флаконах по 40 и 120 мл, а также в виде раствора для парентерального введения (инъекций) в ампулах по 100 мг в 5 мл (последняя лекарственная форма в Украине не зарегистрирована).

**Показания к применению:** хронический гепатит, цирроз печени, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронический нефрит, хроническая почечная недостаточность, профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции; при длительном применении в высоких дозах возможно появление диареи.

Препарат **соларен** (ВАТ "Фармак", Украина, в сотрудничестве с "Herbarol Прушков", Польша) представляет собой экстракт корневища куркумы длинной (*Curcuma longa*) семейства имбирных.

Фармакологическое действие соларена обусловлено входящими в его состав желтым пигментом куркумином, маслом эфирным с куркумином, а также сесквитерпенами. Препарат усиливает желчеобразование и желчеотделение, задерживает образование желчных камней, повышает антитоксическую функцию печени, оказывает противовоспалительное действие при заболеваниях печени, желудка и кишечника.

Производится в виде жидкого экстракта по 25 мл в стеклянном флаконе. Назначают соларен перед едой по 25—30 капель с небольшим



количеством воды 3 раза в день. Во время лечения необходима диета, рекомендуемая лечащим врачом. Курс лечения зависит от тяжести заболевания, применения других препаратов и устанавливается врачом индивидуально.

**Показания к применению:** воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей, а также желчного пузыря; желчнокаменная болезнь; расстройства пищеварения, связанные с повышенной секрецией и кислотностью желудочного сока.

**Побочные эффекты:** при передозировке соларена возможны диспепсические нарушения.

**Противопоказания:** тяжелые поражения печени, в том числе цирроз, острый, прежде всего гнойный, аппендицит, непроходимость желчных путей.

**Холивер** является комбинированным препаратом, содержащим экстракт артишока посевного, порошок куркумы длинной, а также экстракт медицинской желчи. (В связи с этим может быть отнесен и к препаратам животного происхождения — см. далее).

Способствует повышению секреторной функции клеток печени, что проявляется усилением выделения желчи (умеренно выраженный холеретический эффект) и стимуляцией синтеза жирных кислот. Рефлекторно повышает моторно-секреторную функцию пищеварительного тракта. При регулярном приеме препарата повышается детоксикационная способность печени. Действие препарата обусловлено свойствами биологически активных веществ артишока и куркумы, а также медицинской желчи. В связи с этим препарат проявляет не только желчегонные свойства, но и нормализует обмен веществ, защищает гепатоциты от токсического влияния (например, антибиотиков), способствует выведению токсинов и снижению уровня холестерина в крови, обладает противоязвенным действием.

**Показания к применению:** цирроз печени, хронический гепатит, желтуха (немеханическая), холецистит, холангит, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу; олигурия вследствие сердечной недостаточности и цирроза печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; констипационный синдром вследствие атонии кишечника.

Взрослым препарат назначают по 2—4 таблетки 3 раза в день до или во время еды, продолжительность курса лечения — 10—30 дней.

**Противопоказания:** обтурационная желтуха различного генеза, острый период гепатита, дистрофия печени и острая печеночная недостаточ-

ность; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Побочные эффекты:** при передозировке возможны явления диареи, что требует отмены препарата.

Лекарственный сбор **“Гепатофит”** является гепатопротекторным, желчегонным, противовоспалительным средством, производимым ООО НППФ “Эйм” (Россия). В его состав входит 9 видов лекарственного растительного сырья, издавна применяемого в научной и народной медицине при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Кроме плодов расторопши, сбор содержит широкий спектр различных растений: цветков бессмертника песчаного, цветков календулы, столбиков с рыльцами кукурузы, листа крапивы, плодов шиповника, травы галеги лекарственной, створок фасоли и корней одуванчика.

Действие гепатофита, помимо силимарина, входящего в состав плодов расторопши пятнистой, обусловлено и другими биологически активными веществами: биофлавоноидами (бессмертник, шиповник, фасоль), каротиноидами (календула, кукурузные рыльца, одуванчик), полисахаридами (одуванчик), комплексом витаминов (шиповник, крапива).

Производные гуанидоизоамиленна, содержащиеся в створках плодов фасоли и траве галеги лекарственной, предотвращают разрушение инсулина пептидазами, улучшают транспорт глюкозы в клетки, включение ее в обменные процессы, стимулируют синтез белков и жиров подавляют глюконеогенез. Цинк, содержащийся в кукурузных рыльцах, стимулирует синтез инсулина, активизирует иммунные процессы. Биологически активные вещества травы галеги усиливают регенерацию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Горькие вещества корня одуванчика возбуждают аппетит, улучшают деятельность желудочно-кишечного тракта, обладают желчегонным и диуретическим действием. Плоды шиповника улучшают обмен веществ в организме, обладают желчегонным, противовоспалительным действием.

Практически все компоненты сбора проявляют диуретические свойства, что способствует выведению из организма избытка глюкозы, оказывает антигипоксическое действие.

В состав сбора включены классические растительные холеретики (цветки бессмертника и календулы, кукурузные рыльца, корни одуванчика), что позволяет с успехом применять этот сбор при хронических гепатитах, холециститах, холангитах, дискинезии желчных протоков и желчнокаменной болезни.



Полифенольные производные компонентов сбора — фенолкарбоновые кислоты, кумарины, флавоноиды, дубильные вещества — обладают гепатопротекторным, антиоксидантным и желчегонным свойствами. Механизм их действия связан с нормализацией метаболических процессов и структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов, снижением интенсивности реакций свободнорадикального окисления мембран и субклеточных структур, со стимуляцией саногенетических процессов в печени. Кверцетин — флавоноид, содержащийся во многих компонентах сбора, играет роль коэнзима в метаболических процессах. Таким образом, сбор “Гепатофит” обладает гепатопротекторным действием, улучшает антитоксическую функцию печени, усиливает желчеотделение, расслабляет мускулатуру желчного пузыря и желчевыводящих путей (холецистокинетическое действие), повышает концентрацию желчных кислот и уменьшает концентрацию холестерина, изменяя тем самым желатно-холестериновый коэффициент. Оказывает умеренное гипогликемическое действие, способствует нормализации панкреатической секреции.

Сбор “Гепатофит” применяют для профилактики и оптимизации лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (гепатита, холецистита, гепатохолецистита, холангита); при дуодените, энтероколите; при нарушениях пищеварения; в комплексной терапии сахарного диабета; хроническом панкреатите.

При острых формах заболеваний курс применения сбора “Гепатофит” обычно не превышает 4 нед и повторяется 3—4 раза с интервалами в 2—3 нед, а затем 1 раз в квартал. При хронических заболеваниях рекомендуется длительная фитотерапия, причем в течение первого года — непрерывная, со сменой сборов каждые 1,5—2 мес, определяемая выраженностью клинических симптомов, сопутствующей патологией, индивидуальными особенностями больного. При применении сбора у больных сахарным диабетом может возникнуть необходимость в уменьшении дозы инсулина и пероральных сахароснижающих средств, поэтому нужно контролировать уровень глюкозы в крови.

Лив-52 (гепалив) производства Himalaya Drug Co. (Индия) в виде таблеток содержит сухие экстракты растений (травы тысячелистника обыкновенного, кассии восточной, тамарикса галльского, паслена черного, терминалии ажурной, каперсов колючих), а также обработанные над паром экстракты из смеси лекарственного сырья эклипты

белой, филантуса нирури, берхавии раскидистой, тиноспоры сердцелистной, редьки посевной, эмблики лекарственной, свинчатки цейлонской, эмбелии смородиновой, терминалии хебула, дымянки лекарственной, которые широко используются в тибетской медицине. В состав препарата Лив-52 в виде раствора (капель) для приема внутрь дополнительно входит еще и экстракт цикория обыкновенного.

Гепатопротекторное действие обусловлено антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами входящих в его состав компонентов. Препарат повышает уровень эндогенных токоферолов в гепатоцитах и уровень цитохрома Р 450. Лив-52 стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов, способствует восстановлению гепатоцитов, уменьшает дегенеративные, жировые и фиброзные изменения, усиливает внутриклеточный обмен, регулирует уровень плазменных белков крови, нормализуя соотношение альбумин/глобулин. Обеспечивает нормализацию уровня плазменных трансаминаз, холестерина, триглицеридов, уменьшая проявления дислипидемии. Лив-52 снижает показатели билирубина и щелочной фосфатазы и повышает способность печени к депонированию гликогена.

Препарат улучшает сократительную функцию желчного пузыря и коллоидные свойства желчи, предупреждает образование желчных камней. Кроме того, он стимулирует гемопоэз, что является важным моментом для спортивной медицины, когда функциональные нарушения печени и снижение количества гемоглобина вследствие интенсивных физических нагрузок возникают параллельно.

При алкогольном поражении печени препарат снижает уровень этанола в крови и моче; повышает активность ацетальдегиддегидрогеназы, что способствует снижению уровня ацетальдегида; предотвращает связывание последнего с белками клетки, ускоряет его выведение. Предотвращая повреждающее действие ацетальдегида на гепатоциты, Лив-52 снижает риск развития “похмельного” синдрома.

Препарат защищает клетки печени от действия токсических веществ (алкоголя, лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичностью — парацетамола, антибиотиков, цитостатиков, оральных контрацептивов), уменьшает застой желчи. Лив-52 повышает аппетит, улучшает процессы пищеварения и усвоения пищи, обеспечивает анаболический эффект за счет улучшения азотистого обмена.



Выпускают Лив-52 в таблетках зеленовато-серого цвета с вкраплениями более светлого и более темного цвета и в виде раствора по 60 мл во флаконе в комплекте с пипеткой-дозатором. Препарат назначают внутрь (до еды) взрослым по 2—3 таблетки 3—4 раза в день или по 1—2 ч. ложки раствора 2 раза в день.

**Показания к применению:** острые и хронические гепатиты; цирроз печени, профилактика и лечение токсических гепатитов. Препарат улучшает аппетит при анорексии, способствует отхождению газов из кишечника при метеоризме. Может применяться в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний в качестве анаболического средства.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность и лактация.

**Побочные эффекты:** возможны диспепсические явления и аллергические реакции.

**Катерген** (тетраокси-5,7,3',4'-флавонол-3) — полусинтетическое производное биофлавоноидов. Его структура близка к химической структуре рутина, кверцетина и силибинина. Гепатопротекторный эффект препарата обусловлен антирадикальным действием и стабилизацией клеточных мембран и мембран субклеточных структур гепатоцитов. Катерген также стимулирует синтез АТФ в печени и улучшает биохимические процессы, связанные с затратой энергии, снижает проявления холестаза и активность трансаминаз. Выпускается в таблетках розового цвета по 0,5 г. Назначают внутрь до или во время еды по 1 таблетке 3 раза в день. Применяют длительно (продолжительность курса — около 3 мес).

**Показания к применению:** вирусные гепатиты, компенсированный цирроз печени вирусной этиологии, хронические поражения печени алкогольной этиологии (умеренной степени) и другие токсические поражения печени.

**Побочные эффекты:** возможны тяжесть в эпигастрии, изжога, позывы на рвоту.

Другие торговые названия препарата — Anso-liver, Cianidol, Clanidanol, Hepanorm, Transepar, Цианиданол.

**Бонджигар** ("Herbion Pakistan, Ltd", Пакистан) является комплексным препаратом, содержащим экстракты из 10 лекарственных растений, обладающих желчегонным и липотропным действием, в том числе барбариса остистого, редьки посевной, солодки голой, паслена черного и других.

Бонджигар оказывает гепатопротекторное действие (стабилизирует лизосомальные мембраны, нормализует активность аланин- и аспар-

татаминотрансферазы и антиоксидантную активность, а также содержание билирубина), ускоряет реакции цикла трикарбоновых кислот, способствует обезвреживанию химических токсинов (алкоголя, четыреххлористого углерода, D-галактозамина), действует в качестве антидота относительно токсинов бледной поганки и некоторых других ядовитых грибов. Посредством желчегонного действия стимулирует отток желчи, усиливая тем самым дезинтоксикационную функцию печени, способствует выделению токсических продуктов белкового обмена (аммиака) в форме мочевины. Бонджигар сокращает размеры печени в случае увеличения и способствует сохранению ее гистологической структуры. Препарат проявляет липотропный эффект, предупреждая отложение жира в клетках печени и ускоряя их удаление, снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови, а также обладает противовоспалительным (угнетает биосинтез медиаторов воспаления), антиульцерогенным и иммунорегуляторным действием.

Выпускается в виде капсул или сиропа во флаконах. Применяется в количестве 1—2 капсул дважды в день или 2 ч. ложек сиропа трижды в день после еды.

**Показания к применению:** острые и хронические токсические гепатиты, инфекционные гепатиты, дисфункция желчного пузыря, жировое перерождение печени; анорексия; нарушения деятельности печени, вызванные гепатотоксическими факторами, в том числе инфекционного характера.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата. Бонджигар противопоказан в первом триместре беременности и в период лактации. В связи с наличием сахара в лекарственной форме "сироп" следует проявлять осторожность при назначении больным сахарным диабетом. При наличии конкрементов вопрос о целесообразности назначения препарата решается только после проведения УЗИ.

**Побочные эффекты:** не описаны, при передозировке возможны тошнота, рвота, общая слабость.

Как диетическая добавка с гепатопротекторным действием может быть использован тыквеол (НПО "Европа-Биофарм", Россия), представляющий собой комплекс биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы (внесен в Регистр Лекарственных Средств России с 1995 г., в справочник Видаль с 1998 г.). Фармакологический эффект обусловлен входящими в состав биологически активными веществами (кароти-



ноиды, токоферолы, фосфолипиды, стеринны, витаминны  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $C$ ,  $PP$ ). Гепатопротекторное действие определяется мембраностабилизирующими свойствами. Тыквеол также уменьшает процессы воспаления, ускоряет регенерацию паренхимы поврежденной печени, замедляет развитие соединительной ткани; ДД способствует нормализации обмена веществ, уменьшает процессы воспаления, замедляет развитие соединительной ткани и ускоряет регенерацию паренхимы поврежденной печени.

Тыквеол обладает желчегонным действием, нормализует нарушенное функциональное состояние желчного пузыря и химический состав желчи, снижает риск развития желчнокаменной болезни и благоприятно влияет на ее течение. Принимают внутрь по 1 ч. ложке 3—4 раза в день за 30 мин до еды. Курс лечения составляет не менее 3—4 нед.

Применяют тыквеол при хронических заболеваниях печени различной этиологии, холецистохолангитах и дискинезиях желчевыводящих путей, холедохолитиазе и для профилактики желчнокаменной болезни.

## 2. Препараты животного происхождения

**Сирепар** ("Gedeon Richter", Венгрия) — это гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота, содержащий стандартизированное количество цианокобаламина (100 мкг). В состав препарата входят аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, по-видимому, фрагменты ростовых факторов печени, что определяет его репаративные свойства. Сирепар обладает липотропным эффектом, способствует регенерации паренхиматозной ткани печени, оказывает детоксикационное действие.

Выпускается в виде раствора для инъекций во флаконах по 10 мл. Вводится внутривенно медленно и внутримышечно по 2—3 мл. Курсовая доза составляет 150—200 мл. Для внутривенного введения содержимое флакона разводят физиологическим раствором или кровью.

**Показания к применению:** хронические гепатиты, циррозы печени, токсические поражения печени. До начала лечения обязательно проводят определение чувствительности к препарату.

**Противопоказания:** активные формы заболеваний печени.

**Побочные эффекты:** ощущение жара, покраснение лица, боль в животе, аллергические реакции.

**Эрбисол-ультрафарм** содержит низкомолекулярные органические соединения (гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты), полученные из эмбриональной ткани животных.

Содержащиеся в эрбисол-ультрафарме биологически активные соединения активизируют системы организма, ответственные за поддержание гомеостаза. Препарат оказывает иммуномодулирующее действие, что приводит к более быстрому восстановлению поврежденных клеток и тканей и уничтожению аномальных. При вирусных гепатитах эрбисол-ультрафарм активизирует цитотоксические Т-лимфоциты ( $CD\ 8^+$ ) и Т-киллеры ( $CD\ 3^+$ ,  $CD\ 16^+$ ,  $CD\ 56^+$ ), ответственные за уничтожение инфицированных вирусами клеток, а также индуцирует синтез интерферонов, что способствует ускорению элиминации вирусов. В то же время препарат активизирует процессы регенерации в печени, способствуя замещению погибших гепатоцитов функционально полноценными, оказывает противовоспалительное действие. Эрбисол-ультрафарм потенцирует эффекты антибиотиков, экзогенных интерферонов, одновременно уменьшая их побочное действие.

Препарат не токсичен, не кумулирует в организме, не обладает аллергенным, тератогенным, мутагенным и канцерогенным эффектом. Выпускается в ампулах по 2 мл, содержащих активные вещества в изотоническом растворе натрия хлорида, для внутривенного и внутримышечного введения.

Эрбисол-ультрафарм вводят внутривенно струйно по 2 мл (разведенных до 20 мл 0,9 %-м раствором натрия хлорида) вечером ежедневно в течение 10 дней или внутримышечно по 2 мл вечером ежедневно в течение 20 дней. На курс требуется 10—20 ампул по 2 мл.

**Показания к применению:** острый и хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, острые и хронические формы заболеваний, вызванных вирусами семейства *Herpetoviridae* — *Herpes Simplex 1*, *Herpes Simplex 2* (генитальный герпес), *Herpes zoster* (опоясывающий лишай).

**Побочные эффекты:** в первые дни лечения может отмечаться обострение хронических воспалительных процессов.

**Гепатосан** представляет собой изолированные гепатоциты, полученные на основе сублимационной сушки клеток печени животных. Препарат принимают внутрь, он действует в два этапа: вначале оказывает детоксикационное влияние в результате сорбции токсических продуктов в кишечнике, затем проявляет гепатопротекторное действие. Это связано с разрушением гепатоцитов и всасыванием продуктов их деградации, которые способствуют восстановлению функциональной активности гепатоцитов. Гепатосан ограничивает



явления цитолиза и усиливает синтез белка в печени, что способствует ускорению репаративных процессов.

*Показания к применению:* комплексное лечение активных, декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности.

### 3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Хотя среди гепатопротекторов на долю препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, приходится не более 16 % их общего количества, эти лекарственные средства очень эффективны для лечения патологии печени.

Фосфолипиды являются основными липидами, находящимися в мембранах гепатоцитов и их органелл. Содержание фосфолипидов составляет 40–60 % всех липидов, которые формируют мембрану. Митохондрии и лизосомы имеют особенно высокое содержание фосфолипидов. В норме печень содержит около 12–14 г фосфолипидов на 100 г, из которых 70–80 % приходится на долю фосфатидилхолина. При заболеваниях печени наблюдаются функциональные нарушения и структурные изменения ее клеток. В связи с недостаточностью фосфолипидов нарушается жировой обмен, что приводит к жировому перерождению печени.

**Фосфолип** (“Universal Medicare”, Индия) — это комплекс незаменимых фосфолипидов. Активными веществами препарата являются эссенциальные фосфолипиды — фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, линолевая кислота, содержащиеся в лецитине соевых бобов. Незаменимые (эссенциальные) фосфолипиды находятся в мембранах клеток и клеточных органелл практически всех тканей организма, а также в мембранах эритроцитов, в меньших количествах — в поперечно-полосатых мышцах, почках и легких.

Время полувыведения фосфолипа составляет 30 ч. После приема внутрь он на 90 % гидролизуеться панкреатическим ферментом — фосфолипазой  $A_2$  в пищеварительном тракте и только 50 % гидролизованного препарата абсорбируется в кишечнике. Максимальная концентрация в крови достигается через 6–8 ч после приема.

Фосфолип является модулятором фосфолипидопосредованных энзимных систем, нормализует белковый и жировой обмен, обладает липотропным действием. Незаменимые фосфолипиды, содержащиеся в препарате, являются компонентами клеточных мембран печени и необходимы для образования, стабилизации структуры и ре-

генерации мембран гепатоцитов. Они регулируют клеточные механизмы — ионный обмен, тканевое дыхание, биологическое окисление, энергетический обмен клеток. Препарат нормализует белковый и жировой обмен, обладает липотропным действием, восстанавливает нарушенные иммунные функции лимфоцитов и макрофагов, вызванные алкоголем и вирусами. Фосфолип повышает дезинтоксикационную функцию печени, улучшает эмульгирующие свойства желчи и предотвращает образование желчных камней.

Выпускается в капсулах по 350 мг.

*Показания к применению:* острый и хронический гепатит, жировая дегенерация печени, цирроз печени, пищевые и лекарственные отравления, токсические и лучевые поражения печени, атеросклероз, гестоз.

*Побочные эффекты:* редко могут отмечаться повышенное слюноотделение, тошнота и диспепсия.

**Эссенциале** (“Rhone-Poulenc Rorer”, США/Франция; “Natterman”, Германия) — это комплексный препарат, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды (EFL) высокой степени очистки — диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты экстракта из бобов сои (линолевая — около 70 %, линоленовая и др.). Кроме того, эссенциале содержит витамины (рибофлавин, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, токоферол, никотинамид, пантотеновую кислоту).

При заболеваниях печени препарат обеспечивает поступление готовых к усвоению высокоэнергетичных EFL, которые проникают в клетки печени, встраиваясь в их мембраны. Эссенциальные фосфолипиды нормализуют функцию печени и ферментативную активность клеток печени, уменьшают уровень энергетических затрат печени, способствуют регенерации ее клеток.

Выпускается в виде капсул по 0,175 г и 0,3 г, содержащих соответственно 0,15 г и 0,3 г EFL; в капсулах по 0,3 г (эссенциале-Н и эссенциале-Н форте), а также в виде 5 %-го раствора для внутривенного введения, включающего только фосфолипиды, в ампулах по 5 мл.

*Показания к применению:* хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия, токсические поражения печени (тетрациклином, рифампицином, парацетамолом и др.); радиационный синдром; токсикоз беременных, профилактика рецидивов желчнокаменной болезни; для нормализации липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца.



*Побочные эффекты:* редко — ощущение дискомфорта в эпигастральной области, диарея.

Близкими по составу и свойствам к эссенциале являются препараты ливолин форте и эссенциальные фосфолипиды-Дарница.

**Ливолин форте** (“Mega Lifesciences”) кроме главного действующего компонента — фосфатидилхолина — содержит в своем составе витамины B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, токоферол и никотинамид.

Ливолин форте обогащает мембраны клеток и клеточных органелл гепатоцитов фосфотидилхолином, восстанавливает их целостность, активирует мембранные ферменты, стимулирует синтез простагландинов и повышает синтетическую функцию печени, т. е. способность синтезировать жизненно важные белки (альбумин, протромбин, факторы свертывания крови и др.). Регулирует метаболизм липидов и липопротеинов в печени, стабилизирует состав желчи, устраняет явления холестаза и цитолиза, предупреждает развитие фиброза и цирроза печени. Важным эффектом препарата является его свойство повышать детоксикационную способность гепатоцитов, обычно сниженную при гепатитах и циррозе печени.

Компоненты ливолина форте эффективно влияют на разные патогенетические звенья при поражениях печени. Витамины группы B, входящие в состав препарата, являются кофакторами ферментов, участвующими в различных биохимических процессах, и таким образом защищают мембраны гепатоцитов. Так, витамины B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub> усиливают окислительно-восстановительные процессы, устраняют явления гипоксии, улучшают окислительное фосфорилирование в митохондриях. Витамины B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> активно стимулируют биосинтетические процессы в гепатоцитах. Токоферол является структурным компонентом клеточных мембран и проявляет выраженные антиоксидантные свойства, предупреждая повреждение клеточных структур свободными радикалами, а также принимает участие в процессах тканевого дыхания, биосинтезе гема (структурной основы гемоглобина и некоторых других белков), обмене жиров и углеводов и других метаболических процессах.

Выпускают в капсулах, принимают по 2 капсулы 2—3 раза в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Курс лечения — не менее 3 мес, при необходимости его продолжают или повторяют.

*Показания к применению:* острые и хронические гепатиты (алкогольной, медикаментозной, радиационной, вирусной этиологии), жировая дистрофия печени; радиационный синдром; псориаз.

*Побочные эффекты:* редко — неприятные ощущения в эпигастральной области.

Препарат украинского производства **эссенциальные фосфолипиды-Дарница** содержит EFL сои, флакумин, тиамин бромид (витамин B<sub>1</sub>), пиридоксин гидрохлорид (витамин B<sub>6</sub>), α-токоферола ацетат (витамин E).

Фосфолипиды встраиваются в структуру клеточных мембран, регулируют активность фосфолипид-зависимых ферментных систем печени (см. эссенциале Н). Флакумин (сумма флавоноловых агликонов, получаемая из листьев скумпии) обладает выраженным антиоксидантным действием, оказывает желчегонный эффект, способствуя выделению желчи из желчного пузыря в результате устранения спазма желчных ходов. Витамины, входящие в состав препарата, выполняют функцию коферментов в различных биохимических процессах (см. ливолин форте). Способствует регенерации гепатоцитов, улучшает микроциркуляцию в печени, проявляет гиполипидемическое действие.

*Показания к применению:* острый (в период реконвалесценции) и хронический гепатит, жировая дегенерация печени различной этиологии, алкогольное и лекарственное поражения печени, цирроз печени, отравления, гестоз беременных, псориаз.

*Побочные эффекты:* возможно появление горького привкуса во рту, индивидуальная непереносимость в виде аллергических реакций (зуд, высыпания на коже).

Аналогичным действием обладает препарат **Эссель-Форте®** (“Nabros Pharma”, Индия), содержащий эссенциальные фосфолипиды и комплекс витаминов.

Действующими веществами препарата **ливолакт** являются эссенциальные фосфолипиды (см. эссенциале Н) и лактулоза.

При заболеваниях печени эссенциальные фосфолипиды восстанавливают структуру мембран гепатоцитов, регенерируют поврежденные митохондрии, повышают нарушенную активность ферментных систем и таким образом нормализуют функцию и увеличивают детоксикационную роль печени.

Лактулоза — это дисахарид, который в пищеварительном тракте не всасывается. В толстом кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры превращается в низкомолекулярные органические кислоты (молочную, уксусную). Вследствие этого снижается рН, повышается осмотическое давление в кишечнике, что стимулирует перистальтику



и обуславливает эвакуацию фекальных масс. При печеночной недостаточности лактулоза связывает аммиак и другие токсические продукты распада белка, способствуя выведению их с калом, а также уменьшает их образование в толстом кишечнике за счет снижения рН и угнетения роста протеолитических бактерий. При снижении рН свободный аммиак превращается в ионизированный, который плохо всасывается и выводится с калом.

**Показания к применению:** хронические гепатиты, цирроз, печеночная недостаточность, профилактика образования камней в желчном пузыре.

**Фосфоглив** — препарат российского производства, содержит фосфатидилхолин из соевых бобов и тринатриевую соль глицирризиновой кислоты.

Фосфотидилхолин уменьшает воспалительный процесс, некроз гепатоцитов, их жировую инфильтрацию и клинические проявления заболеваний печени. Глицирризиновая кислота обладает иммуностимулирующим действием, обуславливая активацию фагоцитоза и индукцию  $\gamma$ -интерферона. Она оказывает противовирусное действие, блокируя проникновение вирусов в клетки, и проявляет антиоксидантные свойства, ингибируя процессы перекисидного окисления липидов.

**Показания к применению:** острые гепатиты, состояние до и после холецистэктомии; купирование алкогольного абстинентного синдрома. При применении препарата необходим тщательный контроль за состоянием больных с явлениями аутоиммунной агрессии.

Сейчас отмечен явный прогресс в области создания, изучения и внедрения в клиническую практику этого класса препаратов и не только за рубежом, но и в Украине. Убедительным доказательством является появление на фармакологических рынках стран СНГ таких средств, как "Фосфолип", "Эссель-форте", "Липин", а также клинические испытания новых препаратов: "Липофен", "Лиолив", "Эплир".

Препарат лецитина для парентерального введения **липин** ("Биолек", Харьков, Украина) представляет собой лиофилизированный яичный фосфатидилхолин в липосомальной форме. При исследовании фармакокинетики фосфатидилхолиновых липосом установлена их высокая гепатоспецифичность. До 97 % введенного в организм фосфатидилхолина в липосомальной форме определяется в гепатоцитах, что объясняет высокую эффективность препарата. Липин не оказывает негативного влияния на функциональное состояние органов и систем организма, нетоксичен, не кумулирует в организме.

Обладает гепатопротекторным, кардиопротекторным, противовоспалительным, антигипоксическим, антиоксидантным и детоксицирующим действием. Проявляет мембранопротекторный эффект, повышает неспецифический иммунитет, а также улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. На разных моделях поражения печени у животных показано, что препарат стабилизирует мембраны гепатоцитов, повышает количество Т- и В-лимфоцитов, улучшает метаболические процессы (увеличивает содержание гликогена, нуклеиновых кислот) и внешнесекретную деятельность печени.

Липин также улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, способствует синтезу сурфактанта в легких.

Препарат представляет собой белый или светло-желтый порошок с характерным запахом. Легко суспензируется в водных растворах с образованием липосом (липосомальная эмульсия). Выпускается в виде порошка для приготовления раствора для инъекций (по 500 мг во флаконе), ингредиентами которого являются лиофилизированный яичный фосфатидилхолин (лецитин) 500 мг, лактоза 450 мг. Для внутривенного применения эмульсия липина готовится непосредственно перед применением путем добавления к флакону 50 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. После этого флакон встряхивают в течение 2—3 мин до образования однородной эмульсии беловатого цвета.

**Показания к применению:** патология печени, острые и хронический гепатиты, цирроз печени, некалькулезный холецистит.

**Побочные эффекты** при применении препарата в терапевтических дозах не выявлены.

На основе липина создан препарат **лиолив** (производитель — "Биолек", Харьков, Украина), который относится к классу металлолипосомальных препаратов и представляет собой композицию мембранного фосфолипида ("Липин") и координационного соединения алюминия с мефенамовой кислотой ("Антраль"). Фармакологические исследования лиолива выполнены в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины в содружестве со специалистами кафедры фармакологии Украинской фармацевтической академии (Харьков). Благодаря введенному в структуру липосом комплексу металлов, наличию антиоксидантного эффекта и мембранорегенерирующего действия липосом лиолив проявляет гепатопротекторные свойства, в том числе повышает белоксинтетические процессы, улучшает



желчеобразующую и желчевыделительную функции печени. Под влиянием препарата улучшаются биохимические показатели функциональных проб печени, уменьшаются клинические проявления заболевания, улучшается общее состояние больных, повышается уровень адаптации.

По итогам доклинического изучения установлено, что лиолив при парентеральном и энтеральном введении при остром, субостром и хроническом токсическом поражении печени ослабляет действие гепатотоксинов, активизирует репаративные процессы в гепатоцитах и содействует нормализации картины структурно-функционального состояния печени у экспериментальных животных разных видов. Гепатозащитное действие обусловлено ингибированием процессов ПОЛ, поддержкой эндогенных антиоксидантных систем организма, стабилизацией структуры печени и мембран гепатоцитов, активизацией репаративных реакций в печени и уровня адаптации, а также функцией неспецифической детоксикации.

Комплексно влияя на разные звенья патогенеза токсического гепатита (пероксидация липидов мембран, холестаз, цитолиз, воспалительный процесс), лиолив обеспечивает высокий защитный эффект и может конкурировать с традиционными гепатопротекторными средствами (эссенциале, силибор) в лечении и предупреждении различных гепатопатий.

Предполагается использование лиолива в клинике для моно- и комбинированной терапии острых и хронических дистрофических и воспалительных состояний печени (токсический, алкогольный, лекарственный гепатит, жировой стеатоз), цирроза печени.

Государственным научным центром лекарственных средств (Харьков, Украина) разработан комбинированный препарат "Липофен", в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Е и флакумин. Липофен оказывает гепатопротекторное действие, механизм которого обусловлен ингибированием процессов липопероксидной деструкции гепатоцитов, нормализацией показателей антиоксидантной защиты, мембраностабилизирующей активностью. Выраженность антиоксидантного эффекта липофена существенно превосходит как эссенциале, так и отдельно взятые фосфолипиды, что обусловлено синергизмом действия в комбинированном препарате мощного антиоксиданта флакумина и фосфатидилхолина. Липофен одобрен Фармакологическим комитетом Украины и рекомендован для клинических испытаний в качестве патогенетического средства при хронических заболеваниях печени.

Эплир и лохени — новые разработки ученых Сибирского медицинского университета и Института химии нефти Сибирского отделения Российской академии наук. Выпускаются ООО "Биолит" (Томск, Россия).

Эплир представляет собой фракцию полярных липидов илового озерного осадка (лечебной грязи). Биологическая активность определяется наличием фосфо- и сульфолипидов,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -каротинов, ксантофиллов, хлорофилла и его производных, простагландинов, стерина, миксоксантофиллов, а также высокомолекулярных кислот.

Препарат обладает выраженными антиоксидантными свойствами, в результате чего ингибирует процессы неферментативного пероксидного окисления липидов и накопления токсических продуктов пероксидации, повреждающих гепатоциты. Он также повышает антиоксидантную защиту в организме, способствуя синтезу глутатиона — центрального звена антирадикальной цепи антиоксидантной системы, благодаря наличию тиоловых соединений.

На различных моделях токсического гепатита, а также гепатоза, вызванного этиловым спиртом, показана гепатозащитная активность эплира. В эксперименте он препятствует развитию в печени экссудативного и пролиферативного компонентов воспаления, снижает количество некротизированных гепатоцитов, стабилизирует мембраны лизосом, эндоплазматического ретикулума, митохондрий и цитолемму клеток паренхимы. Как ингибитор свободнорадикальных реакций уменьшает образование токсических продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, шиффовых оснований, малонового диальдегида), повышает антирадикальную активность мембранных липидов и потенцирует функцию эндогенных антиоксидантов — витамина Е, восстановленного глутатиона и глутатионзависимых ферментов. Кроме того, эплир стимулирует экскреторную функцию гепатоцитов, повышает активность цитохрома Р-450, а также ферментов конъюгации — глутатион-S-трансферазы, катализирующей конъюгацию ксенобиотиков с восстановленным глутатионом, и глюкуронилтрансферазы билирубина. Эплир, согласно экспериментальным данным (Саратиков и соавт., 2002), превосходит по гепатозащитной активности известные зарубежные препараты эссенциале и легалон, способствует сохранению высокого содержания в мембранах гепатоцитов фосфатидилхолина и фосфатидил-эаноламина.



Клинические исследования эплира свидетельствуют об улучшении общего самочувствия больных с нарушением функции печени на фоне хронического персистирующего гепатита или жирового гепатоза, уменьшении или исчезновении болевого синдрома, а также симптомов диспепсического характера. У большинства больных отмечено уменьшение размеров печени вплоть до полной нормализации, отсутствие или уменьшение желтухи или иктеричности кожи и склер, нормализация исходно повышенной активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, снижение уровня билирубина и  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови. Эплир нетоксичен, лишен мутагенных, аллергизирующих, эмбриотоксических и иммунотоксических свойств.

К сожалению, на сегодняшний день эплир существует в виде диетической добавки для наружного применения с высокими репарационными способностями, а как препарат в виде таблеток и масляного раствора пока не зарегистрирован (Машковский, 2006), хотя и прошел клинические испытания.

Выпускается эплир в виде 1 %-го масляного раствора во флаконах по 30, 50 и 100 мл и применяется по 1 ч. ложке 3 раза в день перед едой, а также в виде гранул.

*Побочные эффекты и противопоказания к применению* не выявлены.

**Лохеин** — это экстракт солянки холмовой в виде диетической пищевой добавки. Терапевтический эффект препарата обусловлен комплексом биологически активных веществ, важнейшими из которых являются бетаин, преимущественно в форме глицинбетаина, флавоноиды, кетоди-карбоновые кислоты, стерины и их гликозиды, каротиноиды, высшие ненасыщенные жирные кислоты, алкалоиды, около 20 микро- и макро-элементов.

Лохеин улучшает барьерную и матриксную функции гепатоцитов, что обусловлено его антиоксидантными свойствами и способностью восстанавливать нормальный спектр мембранных липидов. Антиоксидантные ингредиенты этого гепатопротектора, встраиваясь в мембраны гепатоцитов, превращают гидропероксиды полиеновых жирных кислот в нетоксические оксикислоты с обрывом цепей пероксидного окисления липидов.

Полифенолы лохеина проявляют антиоксидантную активность в процессе окисления фенольных форм в хиноны, а также связывают ионы железа в хелатные комплексы.

Лохеин эффективен для оптимизации и профилактики нарушений функции печени у здоровых людей, в частности, при длительных интенсивных физических нагрузках, а также при острых и хронических гепатитах различной этиологии и хронических холециститах.

Его можно назначать как профилактическое средство при склонности к образованию холестериновых желчных камней, при постхолецистэктомическом синдроме, после консервативного растворения желчных камней или их ультразвукового дробления.

Производится диетическая добавка в двух формах: в виде водно-спиртового раствора и в виде гранул, получаемых путем гранулирования водного экстракта с глюкозой или сорбитом (для больных сахарным диабетом).

Токсикологическое изучение лохеина в эксперименте свидетельствует о его безвредности относительно эмбрио- и мутагенеза и отсутствии аллергизирующих и иммунотоксических свойств.

*Противопоказаний и побочных эффектов* не имеет.

#### *4. Препараты синтетического происхождения*

Механизм действия препарата **Антраль** (ОАО «Фармак», Украина), который по химической структуре является координационным соединением алюминия с мефенамовой кислотой — Трис-[N(2,3-диметилфенил)-антранилато]алюминием, связан с ингибированием процессов пероксидного окисления липидов, повышением активности антиоксидантной системы, что обеспечивает стабилизацию мембран гепатоцитов.

Антраль проявляет гепатопротекторное действие, при патологических изменениях в печени улучшает ее функциональное состояние, дезинтоксикационную и секреторную функции, активизирует репаративные процессы. Препарат также уменьшает у больных астеновегетативные нарушения, диспепсические явления, улучшает аппетит, сон. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие, обладает иммуномодулирующими свойствами, проявляет противовирусную активность.

После приема внутрь максимальная концентрация препарата в плазме крови определяется через 3–4 ч, период полувыведения составляет 4–5 ч. Выводится с мочой и калом, не кумулирует. Выпускается в таблетках по 0,2 г.

Антраль назначают внутрь после еды трижды в день. Доза для взрослых составляет 0,2 г на прием, курс лечения — 3–4 нед.



**Показания к применению:** острые и хронические гепатиты, в том числе вирусные; цирроз печени, в том числе постгепатитный.

**Побочные эффекты:** редко — диспепсические явления.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость препарата.

**Тиотриазолин** (“Артериум Корпорация”, Галичфарм, Украина) также относится к синтетическим гепатопротекторам и по химической структуре представляет собой морфолиний 5-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоацетат.

После приема внутрь относительно быстро всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 60—70 мин. Препарат незначительно связывается с белками плазмы крови (до 10 % введенной дозы). Распределяется в организме неравномерно, в больших количествах он накапливается в миокарде, печени, почках, селезенке и прямой кишке, в незначительных — в легких и тонком кишечнике. Выводится преимущественно почками.

Фармакологические свойства обусловлены противоишемическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. Тиотриазолин имеет достаточно выраженные гепатопротекторные свойства, основанные, в первую очередь, на мембраностабилизирующем и антиоксидантном эффекте. При заболеваниях печени препарат предупреждает повреждение и гибель гепатоцитов, нормализует в них все виды обмена (белковый, липидный, углеводный, пигментный), сохраняет резервы АТФ, активизирует процессы репаративной регенерации клеток печени и снижает ее жировую инфильтрацию. Нормализует химический состав желчи и ускоряет ее выделение. Применяется при острых и хронических гепатитах и циррозе печени. Кроме этого, обладает кардиопротекторными, противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами.

Для спортивной медицины важны не только гепатопротекторные свойства тиотриазолина, но и его способность повышать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, уменьшать угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением резервов АТФ. Препарат также активизирует антиоксидантную систему и тормозит процессы окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, снижает чувствительность мышцы сердца к катехоламинам, препятствует прогрессированию угнетения сократительной активности сердца, стабилизирует и уменьшает раз-

меры зоны некроза и ишемии миокарда. Улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы.

В целом следует отметить, что таких препаратов, проявляющих комплексное лечебное и эргогенное действие, к сожалению, очень немного в арсенале спортивного врача.

Выпускается тиотриазолин в таблетках по 0,1 г, а также в виде 1 %-го и 2,5 %-го инъекционного раствора. После внутривенного введения препарата пациент должен находиться в положении лежа 20—30 мин.

**Показания к применению:** хронический и острый гепатит, цирроз печени, в том числе на фоне ишемической болезни сердца и нарушений ритма сердца.

При хроническом гепатите с выраженной активностью в первые 5 дней тиотриазолин вводят внутримышечно по 2 мл 2,5 %-го раствора (по 50 мг) 2—3 раза в сутки или внутривенно медленно однократно 4 мл 2,5 %-го раствора (100 мг) или капельно со скоростью 20—30 капель в 1 мин (2 ампулы 2,5 %-го раствора разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида). С 5-го по 20-й день заболевания назначают по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в сутки.

При хроническом гепатите с минимальной или умеренно выраженной активностью, при стенокардии напряжения и постинфарктном кардиосклерозе препарат вводят внутримышечно по 2 мл 1 %-го раствора 3 раза в сутки (3 раза по 100—200 мг). Курс лечения составляет 20—30 дней, при циррозе печени — 60 дней.

Внутри при заболеваниях печени назначают по 1—2 таблетки 3—4 раза в сутки в течение 30 дней.

**Противопоказания:** беременность и период лактации.

**Побочные эффекты** при применении в терапевтических дозах не выявлены. При передозировке возможна повышенная экскреция с мочой натрия и калия, у сверхчувствительных больных — изредка аллергические реакции в виде кожных высыпаний.

**Кислота  $\alpha$ -липоевая** — D,L- $\alpha$ -5-(1,2-Дитиолан-3-ил) валериановая кислота (берлитион, тиогамма, тиоктацид, тиоктовая кислота, эспа-липон, Biletan, Tiocstan) в организме находится в разных органах, большое количество ее содержится в печени, почках и сердце. Для медицинских целей ее получают синтетическим путем.

Представляет собой порошок светло-желтого цвета, горьковатого вкуса, практически без запаха. Липоевая кислота является коферментом,



участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и  $\alpha$ -кетокислот, играет важную роль в образовании энергии в организме. По характеру биохимического действия приближается к витаминам группы В. Липоевая кислота обладает антиоксидантной активностью, участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, проявляет липотропный эффект, влияет на обмен холестерина.

Липоевая кислота характеризуется гепатопротекторным действием, улучшает функцию печени, оказывает детоксикационное действие при различных интоксикациях (барбитуратами, алкоголем, солями тяжелых металлов). По экспериментальным данным липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием и проявляет антиоксидантную активность.

Выпускается в таблетках по 0,012 и 0,025 г; в виде 0,5 %-го раствора в ампулах по 2 мл. Применяется внутрь после еды по 0,025—0,05 г 2—3 раза в день. Средняя продолжительность курса лечения составляет 25—30 дней. Под названиями Берлитион, Тиогамма, Тиоктаcid, Тиоктовая кислота, Эспа-Липон, Biletan, Tioctan выпускается за рубежом в виде капсул, таблеток и 2,5 %-го и 3 %-го растворов для инъекций.

**Показания к применению:** хронический гепатит, болезнь Боткина, цирроз печени, интоксикации различного генеза, в том числе отравления солями тяжелых металлов, диабетические и алкогольные полинейропатии.

**Противопоказания:** выраженная желтуха.

**Побочные эффекты:** диспепсические явления (боли в подложечной области, изжога), кожные аллергические реакции. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с гиперацидным гастритом и язвенной болезнью.

**Липамид (амид липоевой кислоты)** по структуре замещает гидроксильную группу на  $-\text{NH}_2$ , имеет такие показания к применению, как и сама липоевая кислота, однако лучше переносится и реже вызывает побочные явления. Выпускается в таблетках по 0,025 г.

Сравнительно новым гепатопротекторным препаратом на основе синтетического сырья является **зиксорин**, по структуре представляющий собой флумецинол (синонимы: синклит, Zixogun).

Препарат индуцирует оксидазную ферментативную активность микросом печени; усиливает выделение желчи и образование глюкуронидов, способствует выведению из организма эндогенных и экзогенных метаболитов. Действие зиксо-

рина на микросомальные ферменты относительно избирательно; других выраженных фармакологических эффектов препарат не проявляет. В связи с механизмом основного действия способствует выведению из организма эндогенных метаболитов и ксенобиотиков, выделяющихся в форме глюкуронида.

Выпускают препарат в капсулах, содержащих 100 мг флумецинола, и применяют при функциональной гипербилирубинемии разного генеза, хронических диффузных заболеваниях печени, а также при желтухах, обусловленных энзимопатиями и доброкачественным внутрипеченочным холестазом.

Назначают зиксорин взрослым при хронических заболеваниях печени по 0,4—0,6 г (4—6 капсул) во время или после еды 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 раза в день. Курс лечения составляет 2 нед. После 2—4-недельного перерыва возможно повторение курса с применением, в зависимости от состояния больного, той же или пониженной дозы препарата.

**Противопоказания:** не известны. Следует учитывать, что в связи с индукцией (активацией) ферментов печени зиксорин может ускорить метаболизм других лекарственных средств, применяемых одновременно.

**Побочные эффекты:** индивидуальная непереносимость. При применении препарата возможна тошнота.

#### 5. Препараты разных групп

В медицинской практике широко используют гепатопротекторы, в состав которых входят аминокислоты. **Адеметионин** — аденозинное производное аминокислоты метионина 3-аденозил-1-метионин — является активным серосодержащим метаболитом метионина, образующимся в печени и присутствующим во всех тканях и жидкостях организма, но более всего в печени и мозге. Под торговым названием **гептрал** (Knoll AG, BASF Pharma, Германия; Ebbot Laboratories, США) выпускается для парентерального введения.

После приема внутрь максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2—6 ч. Адеметионин связывается с белками плазмы крови незначительно. Проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к существенному увеличению его концентрации в спинномозговой жидкости. Биотрансформация происходит при первом прохождении через печень. Период полувыведения составляет 90 мин, выводится из организма почками.



Адеметионин — гепатопротектор, обладает антихолестатическим и антидепрессивным действием, является холеретиком и холекинетиком, характеризуется детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, гепатопротекторным, нейропротективным свойствами, замедляет развитие фиброза. В организме включается во многие биохимические реакции (транسمетилирование, транссульфирование и аминопропилирование) и является предшественником таких важных соединений, как цистеин, таурин, глутатион, коэнзим А, которые синтезируются в клетках.

Подобно метионину, адеметионин является донатором метильных групп и принимает непосредственное участие в синтезе фосфолипидов (точнее, фосфатидилхолина), обеспечивающих нормальную текучесть и проницаемость клеточных мембран. В результате этого улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы.

Продукты транссульфирования адеметионина (глутатион, таурин, цистеин, коэнзим А) играют важнейшую роль в антитоксической функции печени (рис. 2.6).

Главный клеточный антиоксидант глутатион повышает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Таурин используется в процессе конъюгации желчных кислот, что увеличивает их растворимость. Глутатион и таурин обладают также защитным действием в отношении биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда (пруритогенов).

Выпускается адеметионин (гептрал) в виде таблеток по 0,4 г; лиофилизированного порошка для инъекционных растворов во флаконах по 0,4 г. Одна таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, и один флакон с лиофилизатом содержат по 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина в каждой лекарственной форме. Флаконы с лиофилизатом имеют в комплекте ампулы с растворителем (раствор L-лизина). Одна ампула содержит 5 мл 1-лизин-буферного раствора каустической соды.

Применяется внутрь, внутривенно и внутримышечно. В период интенсивной терапии рекомендуется вводить внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 400—800 мг (1—2 флакона) очень медленно. Длительность интенсивной терапии может составлять первые 2—3 нед лечения. В период поддерживающей терапии рекомендуется суточная доза 800—1600 мг (2—4 таблетки). Длительность поддерживающей терапии может составлять в среднем 2—4 нед.

**Показания к применению:** внутрипеченочный холестаз при поражениях печени различного генеза (токсических, вирусных, лекарственных), цирроз печени, депрессивный синдром, абстинентный синдром, вторичная энцефалопатия.

**Противопоказания:** не рекомендуется принимать в первые два триместра беременности и в период лактации.

**Побочные эффекты:** обычно переносится хорошо, изредка возможны диспепсические явления, неприятные ощущения в эпигастральной

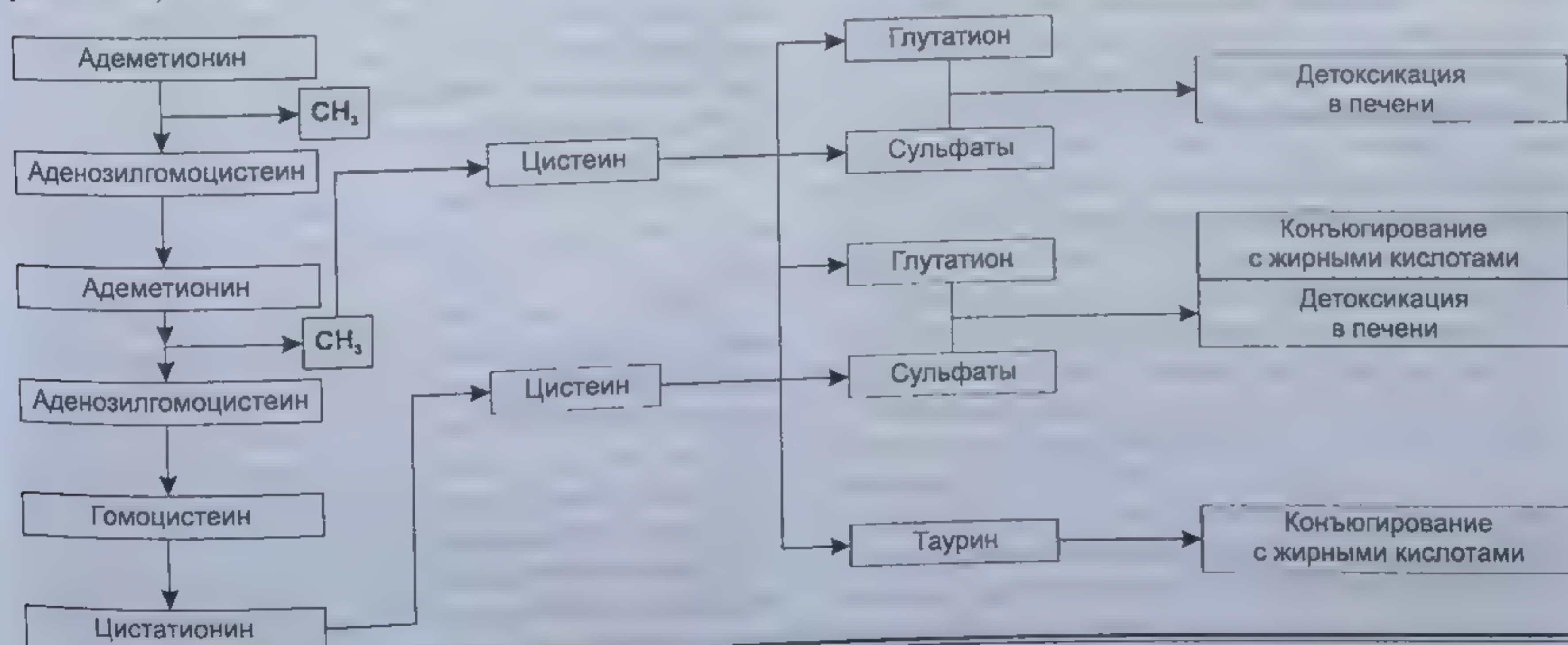


РИСУНОК 2.6 — Роль адеметионина в транссульфировании и детоксикации (Губергриц, 2004)



области, изжога; аллергические реакции. Учитывая тонизирующий эффект препарата, его не рекомендуется принимать перед сном.

**Глутаргин** (аргинина глутамат) представляет собой соединение аргинина и глутаминовой кислоты, которые играют важную роль в биохимических процессах нейтрализации и выведения из организма одного из наиболее токсичных продуктов обмена — аммиака. В результате этого препарат уменьшает общетоксическое, а также нейротоксическое действие аммиака. Гепатопротекторный эффект глутаргина обусловлен стабилизацией клеточных мембран печени, наличием антигипоксической активности, угнетением процессов перекисидного окисления липидов, улучшением энергетического обеспечения гепатоцитов. Препарат нормализует белковый, углеводный и жировой виды обмена в клетках печени, восстанавливает нарушенное желчеобразование.

**Показания к применению:** острые и хронические гепатиты, цирроз печени, отравление гепатопротекторными ядами.

**Побочные эффекты:** редко — дискомфорт в желудке и кишечнике, тошнота.

**Цитрагенин** — комбинированный препарат растительного происхождения, в состав которого входят две аминокислоты — аргинин и бетаин. Аргинин принимает участие в биосинтезе белка и в метаболизме мочевины, способствует выделению конечных продуктов распада белка, усиливает детоксикационную функцию печени. Бетаин — аминокислота, участвующая в биосинтезе фосфолипидов, способствует предупреждению жировой дистрофии печени при несбалансированном рационе с высоким содержанием жиров и чрезмерном употреблении алкоголя.

Каждые 10 мл раствора цитрагенина содержат 1 г цитрата аргинина, 0,5 г бетаина гидрохлорида, 0,5 г бетаина основного. Выпускается в виде ампул по 10 мл. Рекомендуется применять препарат внутрь по 1 ампуле 1—3 раза в день, предварительно разбавив 100 г воды.

**Показания к применению:** гепатиты, циррозы печени, печеночная энцефалопатия, профилактика гепатотоксического действия алкоголя, лекарственных средств, промышленных факторов; состояния, связанные с нарушением белкового обмена (астения, травмы, стрессы).

**Побочные эффекты:** не установлены.

**Противопоказания:** острая почечная недостаточность и беременность (препарат содержит алкоголь).

**Геп-Мерц** (L-орнитин-L-аспартат), синонимы — орнитетил, Ornacetil. В кишечнике из препарата образуются действующие вещества — аминокислоты орнитин и аспартат, участвующие в биохимических процессах. Орнитин — моноаминокарбоновая кислота — в качестве субстрата включается в цикл мочевины, является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I — первого фермента цикла мочевины. Аспартат также включается в цикл мочевины, служит субстратом для синтеза глутамина, участвующего в связывании аммиака в гепатоцитах, мозгу и других тканях. В результате наличия орнитина аспартат усиливает метаболизм аммиака в плазме крови при печеночной недостаточности.

Препарат благоприятно воздействует на функции печени, уменьшает явления печеночной энцефалопатии при циррозе печени. Полагают, что механизм его гепатопротекторного действия связан с ингибированием биосинтеза мочевины. Кроме того, препарат способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма, выработке инсулина и соматотропного гормона.

Выпускают Геп-Мерц в виде гранулята для приготовления раствора для приема внутрь в пакетиках по 3 г; 50 %-го концентрата для инъекций (внутривенно или внутримышечно) в ампулах. Принимают внутрь по 1 пакетик, предварительно растворенному в 200 мл жидкости, 2—3 раза в день. Внутривенно вводят по 20—40 г в сутки в 2—4 приема с максимальной скоростью не более 5 г в час.

**Показания к применению:** заболевания печени, сопровождающиеся гипераммониемией (гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, поражения печени алкогольного генеза вследствие наркомании, печеночная кома и прекома).

**Противопоказания:** выраженная почечная недостаточность.

**Побочные эффекты:** иногда возникают тошнота, рвота, которые исчезают при снижении дозы.

**Гепасол** — раствор для парентерального питания с гепатопротекторным и дезинтоксикационным действием. Содержит аминокислоты, витамины, микроэлементы. Аминокислота L-аргинин, которая входит в состав препарата, участвует в процессе образования мочевины в печени, способствует снижению уровня аммиака в крови, L-аспарагиновая кислота также включается в цикл мочевины, усиливая метаболизм аммиака. Яблочная кислота способствует синтезу мочевины. Сорбит, содержащийся в гепасоле, превращается



в организме во фруктозу, которая является источником энергии, а также может использоваться для синтеза гликогена. Витамины этой группы в качестве коферментов принимают участие в обмене веществ: витамин  $B_2$  (рибофлавин) и никотинамид — в окислительно-восстановительных процессах, вместе с рибофлавином никотинамид участвует в синтезе белка. Витамин  $B_6$  (пиридоксин) играет важную роль в процессах метаболизма углеводов и жиров, а также в синтезе гемоглобина, миоглобина, порфирина.

**Показания к применению:** острый и хронический гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, прекоматозное состояние и печеночная кома, повышение уровня аммиака в крови после значительного повреждения тканей (ожоги, травмы).

**Побочные эффекты:** возможны аллергические реакции.

#### 6. Гомеопатические препараты

**Галстена®** ("Richard Bittner AG", Швеция) — гомеопатический препарат, содержащий природные растительные и минеральные компоненты.

Галстена восстанавливает клетки печени, улучшает функциональное состояние гепатоцитов; оказывает противовоспалительное действие на печень и желчный пузырь; улучшает физико-химические свойства желчи, нормализует ее поступление в кишечник в соответствии с фазами пищеварения, ликвидирует застой желчи в печени, снижает вероятность образования желчных камней и развития печеночной и желчной колики. Препарат способствует нормализации липидного обмена. Галстена стимулирует неспецифические механизмы защиты, повышает адаптационные возможности организма. У больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей исчезают боль, чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, метеоризм, горечь во рту, происходит нормализация стула.

Выпускается в виде капель для приема внутрь во флаконах по 20, 50 и 100 мл и таблеток для сублингвального применения.

**Показания к применению:** дискинезия желчевыводящих путей по гипер- и гипокINETическому типу, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит, цирроз печени, жировая дистрофия печени; профилактика и лечение поражений паренхимы печени, вызванных гепатотоксическими препаратами (психотропные средства, контрацептивы, иммунодепрессанты, антибиотики, средства для химиотерапии и наркоза).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Побочные эффекты:** изредка — повышенное слюноотделение.

**Хепель** ("Biologische Heilmittel Heel GmbH", Германия) — гомеопатический лекарственный препарат из натуральных компонентов, в состав которого входят вещества растительного, минерального и животного происхождения.

Обладает гепатопротекторным и противовоспалительным действием, оказывает выраженный желчегонный, спазмолитический и ветрогонный эффект, способствует повышению неспецифической резистентности организма.

**Показания к применению:** острый и хронический гепатит, цирроз печени, дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит, холангит, метеоризм, потеря аппетита, астено-невротический синдром, восстановление функции печени после антибиотико- и химиотерапии, хронические энтериты и колиты, дисбактериоз кишечника; все заболевания, при которых необходимо активизировать дезинтоксикационные функции печени и желчного пузыря.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к хине.

**Побочные эффекты:** не известны.

**Холе-гран** — гомеопатический препарат сложного состава. Способствует регенерации клеток печени после острых гепатитов (болезнь Боткина, интоксикационный гепатит и др.). После его применения уменьшаются боль, спазмы желчевыводящих путей, диспепсические расстройства. Способствует образованию и оттоку желчи, уменьшает перистальтику кишечника.

**Показания к применению:** острые и хронические заболевания печени и желчевыводящих путей, гепатиты, хронические холециститы, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, запоры, как гепатопротектор при лучевой и химиотерапии, неспецифическая профилактика вирусного гепатита.

**Побочные эффекты:** не известны.

**Гепар-композитум** ("Biologische Heilmittel Heel GmbH", Германия) — комплексный гомеопатический препарат, в состав которого входят 26 веществ растительного, минерального и животного происхождения.

Препарат оказывает гепатопротекторное (мембраностабилизирующее), дезинтоксикационное действие, восстанавливает структуру и функцию гепатоцитов благодаря антиоксидантным и регенерирующим свойствам, улучшает метаболические



процессы в печени, проявляет желчегонный эффект. Действие гепар-комполитум основывается на активации защитных сил организма и нормализации его функций.

Выпускается препарат в виде ампул с 2,2 мл раствора действующих веществ в изотоническом растворе натрия хлорида и применяется обычно по 1 ампуле 1—3 раза в неделю внутримышечно, внутривенно, внутривожно и подкожно.

**Показания к применению:** острые и хронические заболевания печени и желчного пузыря (гепатит, цирроз печени, холангит, холецистит).

**Противопоказания** отсутствуют.

**Побочные эффекты:** не установлены.

Следует подчеркнуть, что для спортивного врача гепатопротекторные гомеопатические средства часто могут быть препаратами выбора, поскольку практически не имеют побочного действия и противопоказаний. Однако следует обращать особое внимание на состав препаратов, чтобы предотвратить попадание в организм спортсмена запрещенных веществ.

Гепатопротекторным действием обладают также многие другие лекарственные средства, которые улучшают обменные процессы в организме, например витаминные препараты, нестероидные анаболические средства, а также препараты, ингибирующие пероксидное окисление липидов и обладающие антигипоксической активностью.

#### **Желчегонные средства**

В эту группу препаратов входят лекарственные средства на основе медицинской желчи и других производных животного происхождения, лекарства на основе растительного сырья и синтетического производства.

##### **Препараты на основе животного сырья**

Одним из самых распространенных и широко известных препаратов этой группы является аллохол. Таблетки аллохола, покрытые оболочкой, содержат сгущенную медицинскую желчь, густые экстракты чеснока и крапивы, а также активированный уголь. Действие препарата обусловлено не только усилением секреторной функции печени, но и повышением секреторной и моторной активности пищеварительного тракта, уменьшением процессов гниения и брожения в кишечнике.

**Показания к применению:** хронические гепатиты, холангиты, холециститы и привычный констипационный синдром, связанный с атонией кишечника.

Назначают аллохол внутрь после приема пищи по 1—2 таблетки 3—4 раза в день на протяжении 3—4 нед. При обострении заболеваний применя-

ют по 1 таблетке 2—3 раза в день. Курс лечения можно повторять 2—3 раза в год с перерывом не менее 3 мес.

**Противопоказания:** острые гепатиты различного генеза, острые и подострые дистрофии печени; обтурационная желтуха различного генеза (опухоль со сдавлением путей желчеоттока, желчнокаменная болезнь).

**Побочные эффекты:** возможны аллергические реакции и диарея, что требует его отмены.

**Лиобил** — таблетки, содержащие по 0,2 г лиофилизированной бычьей желчи. Препарат способствует образованию и оттоку желчи, увеличению секреции поджелудочной железы, расщеплению и всасыванию жиров. Применяют в качестве желчегонного средства при гепатитах, холециститах и других заболеваниях печени. Назначают внутрь (в конце еды) по 1—3 таблетки 3 раза в день. Курс лечения составляет 1—2 мес, при необходимости его можно повторять.

**Противопоказания:** обтурационная желтуха, острый панкреатит.

**Холензим** представляет собой таблетки, содержащие по 0,1 г сухой измельченной поджелудочной железы и высушенных слизистых оболочек тонких кишок убойного скота. Препарат обладает желчегонной активностью и в связи с наличием ферментов (трипсина и амилазы) улучшает пищеварение. Применяют как желчегонное средство при гепатитах и холециститах. Назначают внутрь после еды по 1 таблетке 1—3 раза в день.

**Вигератин** содержит лиофилизированный экстракт печени (0,167 г) и панкреатин (4 ЕД), оказывает умеренное гепатозащитное и липотропное действие. Назначают по 2—3 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3—6 нед.

**Противопоказания:** гиперацидный гастрит и язвенная болезнь.

##### **Препараты на основе растительного сырья**

**Бессмертника песчаного цветки** — собранные до распускания цветов и высушенные корзинки бессмертника (цмина) песчаного (*Helichrysi arenarii* L.). Действующим началом этого растительного желчегонного препарата являются флавоны (не менее 6 %), горечи, дубильные вещества, стеринны, эфирные масла и др. Применяют в виде отвара или сухого экстракта при желчнокаменной болезни, хронических холециститах и гепатитах, дискинезиях желчевыводящих путей. Отвар (10 г на 250 мл) принимают в теплом виде по 1/2 стакана 2—3 раза в день за полчаса до еды. Форма выпуска: измельченное сырье в пакетах по 30, 50, 100 и 150 г.



**Экстракт бессмертника сухой**, содержащий экстракт из цветков растения в смеси с молочным сахаром (1:3), выпускают в виде порошка для приема внутрь в банках из темного стекла и назначают по 1 г 3 раза в день.

Экстракт цветков бессмертника как основная составляющая входит также в состав желчегонных сборов и является действующим веществом препарата **Фламин**, который содержит сумму флавонов. Применяется при хронических холециститах, гепатохолестиститах, дискинезиях желчевыводящих путей.

Выпускается в таблетках по 0,05 г. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды (с небольшим количеством теплой воды).

Препарат стимулирует образование желчи, оказывает выраженное гепатопротекторное действие и предотвращает повреждения паренхимы печени. Это обусловлено улучшением кровообращения в печени, а также спазмолитическим и противовоспалительным действием. Фламин увеличивает секрецию желчи, снижает возможность выпадения в осадок холестерина желчи, предупреждая таким образом образование желчных камней. Препарат также усиливает секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта.

**Показания к применению:** гепатиты, хронические холециститы, дискинезии желчевыводящих путей.

**Кукурузы столбики с рыльцами** ("кукурузные рыльца") — столбики с рыльцами, собранные в период созревания початков кукурузы (*Zea Mays L.*). Содержат ситостерол, стигмастерол, жирные масла, эфирное масло, сапонины, горькое гликозидное вещество, витамины С и К, камедеподобную субстанцию и другие вещества.

Препарат вызывает увеличение секреции желчи, уменьшение ее вязкости и относительной плотности, снижение содержания билирубина и повышение уровня протромбина в крови.

Назначают в качестве желчегонного (и мочегонного) средства.

**Показания к применению:** холециститы, холангиты, гепатиты с задержкой желчеотделения.

Назначают в виде отвара, настоя или жидкого экстракта, принимают по 1—3 столовые ложки через каждые 3—4 ч.

Форма выпуска: измельченное сырье в пакетах по 15; 20; 30; 40; 50 и 100 г, имеются также гранулы кукурузных столбиков с рыльцами и экстракт кукурузных рылец жидкий. Показания для применения этих лекарственных форм те же. Под торговым названием **перидол** (Peridol) выпускаются таблетки, а под названием **инсадол** (Insadol) — та-

блетки и раствор для приема внутрь, содержащие экстракт кукурузных рылец.

**Танацехол** — препарат, получаемый из цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*), представляет собой аморфный порошок желтого или желтовато-серого цвета со специфическим запахом. Усиливает секрецию и выделение желчи, оказывает спазмолитическое действие на желчный пузырь и желчные протоки.

**Показания к применению:** хронические холециститы и дискинезии желчевыводящих путей.

Выпускают танацехол в таблетках, покрытых оболочкой, и применяют внутрь (после еды) по 2 таблетки 3—4 раза в день в течение 30 дней.

Танацехол входит в состав желчегонного таблетированного препарата **Сибектан**, содержащего также силимар, экстракты из травы зверобоя и листьев березы.

Препарат **Соларен** (ВАТ "Фармак", Украина, в сотрудничестве с "Herbapol Прушков", Польша) представляет собой экстракт корневища куркумы длинной (*Curcuma longa*) семейства имбирных.

Фармакологическое действие соларена обусловлено входящими в его состав желтым пигментом куркумином, маслом эфирным с куркумином, а также сесквитерпенами. Препарат усиливает желчеобразование и желчеотделение, задерживает образование желчных камней, повышает антиоксидантную функцию печени, оказывает противовоспалительное действие при заболеваниях печени, желудка и кишечника. Прямого гепатопротекторного действия не проявляет.

Препарат производится в виде жидкого экстракта по 25 мл в стеклянном флаконе. Назначают соларен перед едой по 25—30 капель с небольшим количеством воды 3 раза в день. Во время лечения необходима диета, рекомендуемая лечащим врачом. Курс лечения зависит от тяжести заболевания, применения других препаратов и устанавливается врачом индивидуально.

**Показания к применению:** воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей, а также желчного пузыря; желчнокаменная болезнь; расстройства пищеварения, связанные с повышенной секрецией и кислотностью желудочного сока.

**Противопоказания:** тяжелые поражения печени, в том числе цирроз; острый, прежде всего гнойный, аппендицит; непроходимость желчных путей.

**Побочные эффекты:** при передозировке возможны диспепсические нарушения.

**Фебихол** — растительный желчегонный препарат, получаемый из куркумы длинной. Действующим веществом является фенипентол —



$\alpha$ -бутилбензиловый спирт. Препарат применяют при диспепсии, хронических заболеваниях печени и желчного пузыря.

Выпускается в капсулах. Принимают обычно по 2 капсулы 3 раза в день (или 2 капсулы однократно) перед приемом пищи, обильно запивая их водой. Как и остальные желчегонные препараты, фебихол противопоказан при остром гепатите, обструкции желчевыводящих путей, других острых заболеваниях печени, остром панкреатите.

Препарат **Конвафлавин** представляет собой таблетки, в состав которых входит экстракт из травы ландыша дальневосточного (*Convallaria Keiskei* Miq.) семейства лилейных. Содержание флавоноидов в препарате составляет не менее 17 %. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,01 г.

Оказывает желчегонное и спазмолитическое действие, применяется при холециститах и холангитах. Назначается препарат внутрь до еды по 0,02 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет 3—4 нед, при необходимости его можно повторять.

**Побочные эффекты:** у некоторых больных наблюдаются расстройства стула, аллергические реакции (кожная сыпь), головокружение, что требует отмены препарата.

**Флакумин** — препарат, в состав которого входит экстракт из листьев скумпии (*Cotinus coccigria Scop.*), семейства сумаховых, содержащий флавоноловые агликоны. Представляет собой зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок со слабым специфическим запахом, слегка горького вкуса. Способствует выделению желчи из желчного пузыря, оказывая, главным образом, спазмолитическое действие на желчные ходы. Выпускают препарат в таблетках, покрытых оболочкой желтого цвета, по 0,02 г.

Применяют флакумин в качестве желчегонного средства, особенно при дискинезиях желчевыводящих путей. Принимают внутрь, до еды, по 1—2 таблетки 2—3 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет 3—4 нед.

**Противопоказания:** такие же, как для аллохола.

Основным действующим веществом препарата **Берберина сульфат** является алкалоид берберин, содержащийся в корнях и листьях барбариса (*Berberis vulgaris L.*), семейства барбарисовых, и других растений, принадлежащих к различным семействам (лютиковых, лунносемянниковых, рутовых). По химическому строению берберин относится к производным изохинолина, является четвертичным аммониевым основанием. В

медицинской практике применяется в виде сернокислой соли (сульфата). Обладает различными фармакологическими свойствами: усиливает выделение желчи, снижает артериальное давление и замедляет сердечный ритм.

Применяется в качестве желчегонного средства при хроническом гепатите, гепатохолецистите, холецистите, желчнокаменной болезни. Берберина сульфат выпускается в таблетках по 0,005 мг. Принимают внутрь перед едой по 1—2 таблетки 3 раза в день в течение 2—4 нед.

**Противопоказания:** беременность (из-за способности препарата стимулировать сокращения миометрия).

**Холосас** представляет собой сироп, приготовленный из сгущенного водного экстракта плодов шиповника (международное название *Rosae pingue fructuum extract*) и сахара. Выпускается во флаконах по 140 и 300 мл. Применяют при холецистите, гепатите по 1 ч. ложке 2—3 раза в день.

Препарат не имеет противопоказаний (за исключением больных сахарным диабетом) и побочных эффектов.

**Холагол** — это суммарный препарат, содержащий экстракты корневища куркумы длинной, франгуломоидина (эмоидина) из крушины, ментола, магния салицилата, эфирных масел, спирта, оливкового масла до 10 г. Оказывает спазмолитическое и желчегонное действие. Применяется при желчнокаменной болезни, холециститах, гепатохолециститах. По действию близок к олиметину.

Выпускается препарат в каплях для приема внутрь. Назначают по 5 капель на кусочке сахара за 30 мин до еды 3 раза в день. При приступах желчной колики одновременно принимают 20 капель.

**Холаголум** — суммарный препарат в виде капсул, содержащий экстракты травы чистотела большого, корневища куркумы длинной, листьев шпината, масел мяты перечной и куркумы, а также фосфолипидов. Оказывает желчегонное и спазмолитическое действие. Принимают, начиная с 2 капсул 3 раза в день, затем через неделю по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2—3 нед и более (при необходимости).

**Показания к применению:** хронические заболевания желчного пузыря, желчнокаменная болезнь.

**Противопоказаний и побочных эффектов** препарат не имеет.

**Препараты на основе синтетического сырья**

**Оксафенамид** (пара-оксифенилсалициламид) выпускается в России ("Ай-Си-Эн Томскхимфарм"; "Татхимфармпрепараты"), синонимами



его являются осалмид (основное действующее вещество), Auxobil, Drenamid, Driol, Enidran, Salmidochol и др. Представляет собой белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок. Препарат усиливает образование и отделение желчи, оказывает спазмолитическое и гипополипидемическое действие.

Выпускают в таблетках по 0,25; 0,5 г и назначают при хронических холециститах, холецистогепатитах, желчнокаменной болезни, а также для усиления желчеотделения при дуоденальном зондировании. Принимают внутрь перед едой по 0,25—0,5 г 3 раза в день. Препарат хорошо переносится и обычно не вызывает побочных явлений.

**Противопоказания:** острые воспалительные и выраженные дистрофические процессы в печени.

**Циквалон** по химической структуре представляет собой 2,6-бис(3-метокси-4-оксибензилиден)-циклогексанон или 2,6-диванилилиден циклогексанон (синонимы: цикловалон, Benevo, Cyclovalone, Divanil, Divanone, Flavugal, Vanilone).

Препарат представляет собой ярко-желтый кристаллический порошок со слабым запахом ванилина. Циквалон стимулирует образование и выделение желчи; оказывает также противовоспалительное действие. Выпускается в таблетках по 0,1 г.

**Показания к применению** такие же, как у оксафенамида.

Назначают циквалон внутрь в первые 2 дня — по 3 таблетки в день, в дальнейшем по 0,4 г (4 таблетки) в день в 3—4 приема. Продолжительность курса лечения составляет 1 мес; при необходимости можно проводить повторные курсы с перерывом 30 дней.

Препарат обычно хорошо переносится. В некоторых случаях в первые дни лечения возможно ощущение давления в области печени и желчного пузыря, усиление горечи во рту, что связано с повышением желчеотделения; эти явления проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата.

**Противопоказания:** такие же, как у оксафенамида.

**Никодин** (АКРИХИН ОАО, Россия) по химической структуре представляет собой оксиметиламид пиридин-3-карбоновой (или никотиновой) кислоты (гидрометил никотинамид) в виде белого мелкокристаллического порошка. Синонимами препарата с другими торговыми названиями являются Bilamid, Bilizarin, Bilocid, Cholamid, Coloton, Felosan, Isochol, Niciform и др.

Препарат обладает желчегонным и вместе с тем бактериостатическими и бактерицидными свойствами, что в определенной степени связано с отщеплением формальдегидной части молекулы препарата. Другая часть молекулы (никотинамид) характеризуется свойствами витамина PP и оказывает позитивное влияние на функциональное состояние печени. Спазмолитического действия никодин не оказывает. Выпускают в таблетках, содержащих по 500 мг гидроксиметил никотинамида, принимают внутрь (до еды), запивая 1/2 стакана воды по 1—2 таблетки 3—4 раза в день.

**Показания к применению:** холециститы и гепатохолециститы. Наиболее целесообразно применять при сочетании воспалительных заболеваний желчевыводящих путей с гастритами и колитами.

**Побочные эффекты:** в некоторых случаях при застойных формах гепатита возможно усиление болей.

**Гимекромон** производства Пабяницкого фармацевтического завода, "Польфа" Польша (синонимы: одестон, Odeston) по химической структуре представляет собой 7-окси-метилкумарин (7-гидрокси-4-метил-2-Н-1-бензопиран-2-он). Подобно некоторым другим кумаринам, препарат оказывает холеретическое действие и обладает также селективной спазмолитической активностью относительно гладкой мускулатуры желчевыводящих путей и сфинктера Одди, оказывает спазмолитическое действие в отношении желчных протоков. Уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и образование желчных камней.

При приеме внутрь легко всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2—3 ч. Период полувыведения препарата из сыворотки крови составляет около 1 ч. Выводится с мочой: около 93 % — в виде глюкуроната, 1,4 % — сульфоната, а 0,3 % составляет неизмененный гимекромон.

Выпускают препарат в таблетках, содержащих по 0,2 г гимекромона, и применяют при дискинезиях желчевыводящих путей, холангите, холецистите, желчнокаменной болезни.

Принимают внутрь (перед едой) по 1—2 таблетки 3 раза в день; продолжительность курса лечения составляет 10—14 дней.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции; при длительном применении — диарея, метеоризм, головная боль, абдоминальные боли, ульцерация слизистой пищеварительного канала.



**Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность, период лактации. Непроходимость желчевыводящих путей, почечная/печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилия.

#### 7. Препараты желчных кислот

##### Холелитолитические средства

Нарушение выделения компонентов желчи является одним из важных факторов повреждения гепатоцитов и нарушения липидного обмена. Для уменьшения проявлений холестатического синдрома применяется хенодезоксихолевая кислота, по химической структуре представляющая собой  $3\alpha, 7\alpha$ -диокси- $5\beta$ -холан-24-оевую кислоту (синонимы: хенофальк, хенодиол, хеносан, хенохол, Aholit, Chelobit, Cholanorm, Fluibil, Soluston, Ulbenid и др.).

В физиологических условиях хенодезоксихолевая (равно как и урсодезоксихолевая) кислота синтезируется в значительном количестве в кишечнике человека. Обе кислоты благоприятствуют выведению желчных кислот из организма и тормозят их всасывание из тонкого кишечника. Способность препарата вызывать растворение желчных камней связана с уменьшением образования холестерина путем ингибирования микросомального фермента, участвующего в его синтезе.

Препарат применяют для растворения необызвествленных холестериновых камней небольшого размера (диаметром до 20 мм), не содержащих кальций (рентгеннегативных), особенно при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству.

Хенодезоксихолевая кислота представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Выпускают препарат в капсулах по 0,25 г, назначают внутрь 1 капсулу утром и 2 капсулы вечером (максимальная суточная доза — 6 капсул). Длительность лечения зависит от размера камней и составляет от 6—48 недель до 1 года и более.

**Противопоказания:** наличие камней, содержащих кальций (обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании), выраженные нарушения функции кишечника, язвенная болезнь, заболевания поджелудочной железы, частая желчная колика, хронический гепатит, цирроз печени, холангит и другие тяжелые заболевания печени; беременность.

**Побочные эффекты:** возможна диспепсия; при этом дозу уменьшают.

Урсодезоксихолевая кислота, которая является физиологическим компонентом желчи человека, по структуре представляет собой изомерную форму хенодезоксихолевой кислоты и сходна с ней по механизму действия и показаниям к применению. Синонимами препарата под другими торговыми названиями являются урсофальк, урзофальк, кальхолес, урсо, урсосан, Arsacol, Calcoles, Cholacid, Delursan, Lyeyon, Ursofalk, Ursolit и др.

Имеются данные об эффективности препарата не только в качестве холелитолитического средства, но и при лечении первичного билиарного цирроза печени, билиарного рефлюкс-эзофагита, первичного склерозирующего холангита, хронического гепатита, дискинезии желчевыводящих путей, что может быть связано с наличием у урсодезоксихолевой кислоты желчегонных, гепатопротекторных и гипохолестеролемических свойств.

Кроме того, известно, что урсофальк влияет на иммунологический гомеостаз в печени (на концентрацию Т-лимфоцитов, экспрессию дипептидилпептидазы-4, образование интерлейкина-2), а также снижает содержание эозинофилов в крови.

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро всасывается в тонком кишечнике в результате пассивной диффузии и в подвздошной кишке — посредством активного транспорта, поступает в печень, где связывается с глицином и таурином и выделяется с желчью. Ее удельный вес в пуле желчных кислот в период лечения существенно повышается. В кишечнике урсодезоксихолевая кислота расщепляется и дегидроксилируется в литохолевую кислоту. Последняя частично абсорбируется и связывается с сульфатными анионами, затем с глицином и таурином и таким образом выделяется в желчь. Ее производные мало поглощаются в кишечнике и выделяются с калом. Такой процесс представляет собой эффективный механизм для устранения токсической литохолевой кислоты из организма.

Урсодезоксихолевая кислота встраивается в мембрану гепатоцита, взаимодействуя с липидными мембранными структурами, стабилизирует их, защищая клетки печени от действия токсичных факторов. Она ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их печеночно-кишечную циркуляцию, стимулирует выведение токсических желчных кислот через кишечник. Препарат снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике. Благодаря образованию с молекулами холестерина жидких кристаллов урсодезоксихолевая кислота уменьшает способность желчи к камнеобразованию,



снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых камней и предупреждает образование новых кристаллов.

Максимальная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови достигается через 60 мин. При систематическом применении урсофалька урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой в крови, составляя около 48 % общего количества желчных кислот в ней. В крови 96—99 % введенной дозы препарата связывается с белками плазмы. Терапевтический эффект урсофалька зависит в основном от концентрации урсодезоксихолевой кислоты в желчи, находящейся в прямой зависимости от дозы препарата. Максимальная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи отмечается при суточной дозе урсофалька 10—14 мг·кг<sup>-1</sup>. Урсодезоксихолевая кислота проникает через плацентарный барьер с желчью (около 50—70 % дозы).

При лечении холестатических поражений печени концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи повышается и составляет 30—50 % всех желчных кислот желчи. В результате у больных гепатитом разной этиологии улучшается функциональное состояние печени. Действие урсофалька обусловлено прямым цитопротекторным эффектом.

Урсодезоксихолевая кислота взаимодействует с хенодесоксихолевой кислотой, образуя при этом смешанные мицеллы (в которых хенодесоксихолевая кислота образует аполярное ядро, а урсодезоксихолевая — оболочку), вследствие чего уменьшается способность желудочного содержимого повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите.

Препарат уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь. Урсофальк повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования жидких кристаллов, снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот. Препарат вызывает частичное или полное растворение холестериновых желчных камней.

Выпускается урсодезоксихолевая кислота в капсулах по 0,25 г, таблетках по 0,1 г, а также в виде 5 %-й суспензии для приема внутрь во флаконах по 250 мл. Создана пролонгированная форма препарата — **Кальхолес-ретард** — капсулы, содержащие по 0,45 г урсодезоксихолевой кислоты.

Для растворения желчных камней препарат применяется длительно (от 6 мес до 2 лет); при других заболеваниях — в течение 4—6 нед.

**Показания к применению:** холестические поражения печени — первичный билиарный цирроз печени, холангит, внутрипеченочный холестаз, вызванный медикаментами, алкоголем, вирусами; острый гепатит; профилактика поражений печени при использовании гормональных противозачаточных средств; холестериновые желчные камни в желчном пузыре (при отсутствии возможности их удаления хирургическим или эндоскопическим методами); дискинезия желчевыводящих путей, билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит.

**Побочные эффекты:** в отдельных случаях — диарея, кальцинирование желчных камней.

#### Особенности применения гепатотропных препаратов в спортивной медицине

Гепатотропные препараты (табл. 2.8) — это большая группа разных по химическому строению и составу лекарственных средств, применяющаяся для улучшения функции печени при поражениях различной этиологии. Каждый препарат имеет свои фармакологические особенности, которые необходимо учитывать при его назначении. Важным фактором является небольшое количество побочных эффектов у препаратов этой группы.

В связи с постоянно возрастающей интенсивностью и объемом тренировочных занятий, а также с активным внедрением в спортивную практику лекарственных средств, обладающих потенциально гепатотоксическим действием, резко возросла нагрузка на органы гепатобилиарной системы — печень, желчевыводящие пути, желчный пузырь и поджелудочную железу. В сложившейся ситуации остро встает вопрос о прямой защите здоровья спортсменов от физических перегрузок и токсического воздействия лекарственных средств, поэтому необходимо грамотное, своевременное и обоснованное назначение гепатотропных препаратов.

Наиболее часто в спортивной медицине применяют гепатопротекторы и желчегонные средства. При лечении спортсменов с заболеваниями печени рациональное использование гепатопротекторов должно сочетаться с этиотропной терапией, полноценным качественным питанием и устранением влияния гепатотоксических веществ (алкоголь, лекарства, загрязнение питьевой воды и продуктов питания и др.).

Важно разграничить воздействие интенсивных физических нагрузок, доходящее до истощения адаптационных возможностей печени и желчевыводящих путей, и специфическое



токсическое действие различных лекарственных препаратов, применяемых в спорте, в том числе и из Списка запрещенных веществ и методов (2008).

Клиническая и микроскопическая картина нарушений структуры и функции печеночных клеток в обоих случаях схожая: она проявляется не столько в прямом токсическом действии на мембраны гепатоцитов, сколько в нарушении химического состава желчи и, соответственно, ее физиологических свойств с формированием внутрипеченочного холестаза. При этом капсула печени растягивается и формируется печеночно-болевой синдром. Часто это явление называют "стероидным гепатитом" (при использовании допинга), хотя такое название не вполне правомерно, так как воспалительный компонент не является доминирующим в клинической картине данной патологии. Следует четко себе представлять, что паренхима печени не имеет нервных окончаний (иннервирована только капсула печени), поэтому при развитии печеночно-болевого синдрома нет никаких сомнений в том, что печень увеличена.

При длительном пероральном применении высоких доз анаболических стероидов, алкилированных в 17- $\alpha$ -положении, метаболическим перегрузкам подвергаются ферментные системы печени, в первую очередь системы гидроксилаз, которые осуществляют метаболизм этих препаратов. Часто не справляясь с предложенной дозой стероидов, печень метаболизирует часть лекарств по нефизиологическому пути ароматизации и превращает тестостерон в эстроген.

Еще одна опасность для нарушения функции печени кроется в злоупотреблении анаболическими стероидами на фоне относительно бедной белком диеты. Для постоянного пополнения аминокислотного пула крови организм извлекает свободные аминокислоты из ткани печени, заполняя освободившиеся места жировой тканью с формированием жирового гепатоза и возникновением так называемой мраморной печени. При этом функциональные способности органа заметно ухудшаются. При длительных злоупотреблениях стероидами указанной группы возможно развитие прямого цитотоксического воздействия на клетки печени.

Такой эффект также часто наблюдается даже у спортсменов, не употребляющих запрещенные препараты, а бывает просто результатом избыточной физической нагрузки, т. е. риску возникновения печеночной патологии подвержены очень многие спортсмены.

В популярной спортивной литературе широко рекомендуется практически весь спектр гепатопротекторов и желчегонных средств. При этом часто не указываются конкретные показания и противопоказания к их применению. Так, в целях так называемой защиты печени от избыточных нагрузок и лекарственных препаратов недостаточно компетентные авторы часто советуют применять эссенциале, карсил, легалон и другие мембраностабилизирующие средства. Однако при внутрипеченочном холестазе использование этих препаратов противопоказано, поскольку они усугубляют клиническую картину и выраженность болевого синдрома. Применение этих гепатопротекторов показано в случае достоверного исключения этого синдрома, а налицо лишь явные клиничко-лабораторные признаки печеночно-клеточного цитолиза — разрушения мембраны гепатоцитов. Средства, усиливающие продукцию желчи печеночными клетками, такие как аллохол, холензим и другие, в данной ситуации также противопоказаны.

Для профилактики и лечения дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу на фоне частых приемов пищи показано, прежде всего, назначение холеретиков и холекинетиков (оливковое масло, холосас по 10—20 г в 50—100 мл воды до еды и др.) в сочетании с периодическими тюбажами с помощью магния сульфата, натрия сульфата, ксилита, сорбита.

В период тренировочных нагрузок рекомендуется один раз в 4—6 нед проводить спортсменам тюбаж с сорбитом или ксилитом и 2—3 раза в неделю утром натощак принимать стакан холодной минеральной воды (Боржоми, Ессентуки 17, Арзни, Поляна квасова, Куяльник и др.) или 75 мл 10 %-го раствора ксилита. В этих же целях могут поочередно использоваться 100 мл свекольного сока, 1—2 столовые ложки растительного масла, 2 сырых яичных желтка.

Итак, в случае возникновения внутрипеченочного холестаза необходимо снизить физическую нагрузку, отказаться от гепатотоксичных препаратов и указанных ранее групп лекарственных средств. При лечении такой патологии показано применение средств, разжижающих желчь (в основном, это щелочные минеральные воды), а также растительных желчегонных препаратов, стимулирующих отток желчи из печени и желчного пузыря (кукурузные рыльца, экстракт бессмертника, фламин, флакумин, холагол, холосас, холагогум). Очень хороший эффект может оказать тыквеол. Достаточно эффективны и не проявляют



побочного действия гомеопатические гепатотропные препараты — галстена, холе-гран, хепель, гепар композитум.

Благоприятное действие в этой ситуации могут также оказать тюбажи с теплой негазированной щелочной минеральной водой, сорбитом, ксилитом, смесью оливкового масла и лимонного сока, которые следует делать один, максимум два раза в неделю. В диете необходимо ограничить трудноперевариваемые белки и сделать акцент на растительную пищу и богатый метионином и кальцием обезжиренный творог. Следует заметить, что в большинстве случаев проявление печеночно-болевого синдрома, независимо от этиологии, при корректном лечении удается купировать. Печень обладает большим регенерационным потенциалом и потому можно практически полностью нормализовать ее функцию.

Для ускорения выведения метаболитов различных лекарственных веществ после их отмены применяют относительно короткие, с осторожностью, курсы препаратов из группы стимуляторов микросомальных ферментов печени (зиксорин, бензонал). Они активизируют ферменты внутриклеточных микросом печени, ускоряют метаболизм различных лекарственных веществ и способствуют быстрой дезинтоксикации ор-

ганизма и элиминации из его биосистемы различных метаболитов. При этом нельзя забывать о том, что препараты барбитурового ряда (за исключением зиксорина) оказывают выраженное угнетающее действие на центральную нервную систему, ослабляют скорость реакции и внимание, и при определенной предрасположенности либо длительном применении могут вызывать зависимость.

Существует еще один способ эффективной и быстрой дезинтоксикации организма и выведения из него продуктов метаболизма различных лекарственных веществ при нарушении функции печени. Это эфферентные методы терапии — гемодилюция с форсированием диуреза; экстракорпоральное окисление крови (электрохимическое окисление с помощью гипохлорита натрия, озонотерапия); ультрагемофильтрация; плазмаферез и др. (провести такие манипуляции может только квалифицированный врач-трансфузиолог или реаниматолог в условиях специализированного медицинского учреждения), а также доступная любому спортивному врачу неинвазивная, не имеющая противопоказаний и при этом высокоэффективная энтеросорбция с использованием различных препаратов, прежде всего, энтеросгеля, белосорба, энсорала и др.

ТАБЛИЦА 2.8 — Гепатотропные препараты

Название	Форма выпуска, средние терапевтические дозы, способ применения
<i>Allochololum</i>	Таблетки, покрытые оболочкой Внутрь после еды по 1—2 таблетки 3—4 раза в день в течение месяца
<i>Antralum</i>	Таблетки и капсулы по 0,1 г Внутрь через 20—30 мин после еды 3 раза в день
Артишока экстракт-Здоровье	Капсулы За 15—30 мин до еды по 2—3 капсулы 3 раза в сутки
Бессмертника песчаного цветки <i>Flores Helichrysi arenarii</i>	Таблетки и порошок В виде отвара по 1/2 стакана 2—3 раза в день; в виде сухого экстракта — по 1 г 3 раза в день
<i>Vigeratinum</i>	Таблетки Перед едой по 2—3 таблетки 3 раза в день в течение 3—6 нед
<i>Galstena</i>	Флаконы с дозатором по 20, 50 и 100 мл Внутрь по 10 капель 3 раза в день в чистом виде или в 1 ст. ложке воды. Принимать за 30 мин до еды или через 1 ч после еды
<i>Hepa-Merz</i>	Гранулят для раствора для приема внутрь в пакетиках по 3 г 50 %-й концентрат для инъекций в ампулах по 10 мл для внутривенного и внутримышечного введения
<i>Hepabene</i>	Капсулы Во время еды, не разжевывая, по капсуле 3 раза в сутки
<i>Hepatophytum</i>	Лекарственный сбор При острых формах заболеваний курс не превышает 4 нед и повторяется 3—4 раза с интервалами в 2—3 нед, а затем — 1 раз в квартал, при хронических рекомендуется длительный прием
<i>Hepar Kompositum</i>	Ампулы по 2,2 мл Вводить по 2,2 мл внутримышечно, подкожно, внутривенно 1—3 раза в неделю, курс лечения — 3—6 нед



Название	Форма выпуска, средние терапевтические дозы, способ применения
<i>Hepasolum</i>	Раствор инфузионный, во флаконах по 500 мл Вводить внутривенно капельно
<i>Hepatophalk Planta</i>	Капсулы В начале лечения или в тяжелых случаях — по 2 капсулы 3 раза в сутки (не более 2 нед); для поддерживающего лечения или в легких случаях — по 1 капсуле 3 раза в день
<i>Heptralum</i>	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,4 г; по 1 таблетке 2 раза в день между приемами пищи Флаконы, содержащие лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций по 0,4 г, внутривенно — по 0,8 г 1 раз в день в течение 14 дней
<i>Hymecromone</i>	Таблетки по 0,2 г Внутрь (перед едой) по 1—2 таблетки 3 раза в день
<i>Glutargini</i>	Таблетки по 0,25 г; ампулы по 5 мл 4 %-го раствора Внутрь по 3 таблетки 3 раза в день
<i>Дарсил-Дарница</i>	Таблетки, покрытые оболочкой по 0,035 г Внутрь по 1—2 таблетки 3 раза в день после еды
<i>Zixoryn</i>	Капсулы по 100 мг Внутрь во время или после еды по 0,4—0,6 г (4—6 капсул) 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 раза в день. Курс лечения — 2 нед
<i>Carsil</i>	Драже по 0,035 г; капсулы по 0,070 г По 1—2 драже 3 раза в день
<i>Catergen</i>	Таблетки по 0,5 г Внутрь до или во время еды по 1 таблетке 3 раза в день
<i>Acidum lipoicum</i>	Таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора Внутрь после еды по 1—2 таблетки 2—3 раза в день; внутримышечно — по 2—4 мл 0,5 %-го раствора в день
Кукурузные столбики с рыльцами <i>Styli cum stigmatis Zea Maydis</i>	Измельченное сырье в пакетах по 15, 20, 30, 40, 50 и 100 г Принимать по 1—3 ст. ложки через каждые 3—4 ч в виде отвара, настоя или жидкого экстракта
<i>Legalon</i>	Драже легалон-70; капсулы легалон-140; легалон-суспензия Принимать легалон-140 по 1 капсуле 2—3 раза в день, легалон-70 — по 1—2 драже 3 раза в день, легалон-суспензию — по 10 мл 2—4 раза в день
<i>Leprotek</i>	Драже по 0,035 г Внутрь по 1—2 драже 3 раза в день после еды
<i>LIV-52</i>	Таблетки и раствор по 60 мл во флаконе в комплекте с пипеткой-дозатором Внутрь (до еды) по 2—3 таблетки 3—4 раза в день или по 80—160 капель (1—2 ч. л.) раствора 2 раза в день
<i>Liobilum</i>	Таблетки, содержащие по 0,2 г лиофилизированной бычьей желчи Внутрь (в конце еды) по 1—3 таблетки 3 раза в день
<i>Lipinum</i>	Лиофилизированный порошок 0,5 г для приготовления инъекционного раствора во флаконах по 50 мл
<i>Nicodinum</i>	Таблетки по 0,5 г Внутрь (до еды), запивая 1/2 стакана воды по 1—2 таблетки 3—4 раза в день
<i>Odeston</i>	Таблетки по 0,2 г Внутрь (за 30 мин до еды) по 1—2 таблетки 3 раза в день; продолжительность курса лечения — 10—14 дней
<i>Oxaphenamidum</i>	Таблетки по 0,25 и 0,5 г Внутрь (до еды) по 0,25—0,5 г 3 раза в день
<i>Silegon</i>	Драже по 0,07 г В случае тяжелых поражений печени применять по 2 драже 3 раза в день, затем по 2 драже 2 раза в день. В менее тяжелых случаях и для поддерживающей терапии достаточно 1—2 драже 3 раза в день. Драже принимают, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости
<i>Silibinin</i>	Таблетки и драже по 0,07 г Внутрь (после еды) по 1 таблетке или драже 3 раза в день
<i>Siliborum</i>	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,04 г в упаковке по 25 штук Внутрь (до еды) по 40—80 мг 3 раза в день
<i>Silimarinum-Hexal®</i>	Капсулы по 0,172 мг Внутрь по 1 капсуле 1—2 раза в сутки, запивая достаточным количеством жидкости
<i>Simepar</i>	Капсулы по 0,110 г Внутрь по 1—2 капсулы 3 раза в день после еды



Название	Форма выпуска, средние терапевтические дозы, способ применения
<i>Sirepar</i>	Раствор во флаконах по 10 мл для инъекций 1 %-й Вводится внутривенно медленно и внутримышечно по 2—3 мл
<i>Solaren</i>	Экстракт по 25 мл во флаконах-капельницах По 25—30 капель 3 раза в день перед едой
<i>Tanacecholum</i>	Таблетки, покрытые оболочкой Внутрь (после еды) по 2 таблетки 3—4 раза в день в течение 30 дней
<i>Tioctacidum</i>	Таблетки по 0,2 г; раствор для инъекций в ампулах по 12 мл (по 0,3 г)
<i>Thiotriazolin</i>	Таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 1 % и 2,5 %-й раствор Внутрь по 1—2 таблетки 3 раза в день, для инъекций — по 4 мл внутривенно медленно
<i>Урсосан</i>	Капсулы по 0,25 г Внутрь по 2—5 капсул одновременно вечером
<i>Febichol</i>	Капсулы 0,1 г По 2 капсулы 3 раза в день (или 2 капсулы однократно) перед приемом пищи, обильно запивая водой
<i>Flacuminum</i>	Таблетки Внутрь до еды по 1—2 таблетки 2—3 раза в день; продолжительность курса лечения — 3—4 нед
<i>Flaminum</i>	Таблетки По 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды
<i>Fosfolipum</i>	Капсулы по 350 мг По 1—2 капсулы 3 раза в день за 1 ч до еды
Хенофальк	Капсулы по 0,25 г Внутрь 1 капсула утром и 2 капсулы вечером
Хепель	Таблетки По 1 таблетке 3 раза в день сублингвально за 20—30 мин до еды
<i>Cholagol</i>	Капли для приема внутрь По 5 капель на кусочке сахара за 30 мин до еды 3 раза в день; при приступах желчной колики одновременно принимают 20 капель
<i>Cholagogum</i>	Капсулы для приема внутрь Начиная с 2 капсул 3 раза в день, затем через неделю по 1 капсуле 3 раза в день
Холе-гран	Гранулы гомеопатические по 10 г в полимерном пенале По 7 гранул под язык до полного рассасывания 1—2 раза в день за 15 мин до еды или через 1 ч после еды. Курс лечения — 2—3 мес
<i>Cholenzymum</i>	Таблетки по 0,1 г Внутрь после еды по 1 таблетке 1—3 раза в день
<i>Choliver</i>	Таблетки По 2—4 таблетки 3 раза в день до или во время еды. Продолжительность курса лечения — 10—30 дней
<i>Chophitol</i>	Таблетки по 0,25 г; раствор для приема внутрь во флаконах по 120 мл; раствор для инъекций в ампулах по 5 мл (по 0,1 г) Внутрь по 2—3 таблетки или по 2,5—5 мл раствора 3 раза в сутки
<i>Cycvalonum</i>	Таблетки по 0,1 г В первые 2 дня лечения — по 3 таблетки в день, в дальнейшем по 4 таблетки (0,4 г) в день в 3—4 приема
<i>Cynarin</i>	Драже, содержащие 300 мг сухого экстракта артишока По 1 драже 3—4 раза в день; принимать во время еды, запивая достаточным количеством жидкости
<i>Cytrarginum</i>	Раствор для внутреннего применения в ампулах по 10 мл Разбавить содержимое ампулы 1/2 стакана воды Принимать по 10—30 мл в день
<i>Erbisolum®Ultraparm</i>	Ампулы по 2 мл Вводить внутривенно и внутримышечно по 2 мл
<i>Essentiale</i>	Капсулы по 0,175 и 0,3 г; ампулы по 5 и 10 мл Внутрь по 2 капсулы 3 раза в день Внутривенно капельно (в растворе глюкозы) 2—4 ампулы по 5 мл или 1—2 ампулы по 10 мл в день
<i>Essentiale (forte) H</i>	Капсулы по 300 мг, ампулы по 5 мл Внутрь по 2 капсулы 3 раза в день; внутривенно медленно по 2 ампулы, разведенные с кровью пациента в соотношении 1:1
Эссенциальные фосфолипиды-Дарница	Капсулы Внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды



## ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ

Хондропротекторы — это препараты, которые стимулируют процессы регенерации и замедляют дегенерацию хрящевой ткани.

К *первой* основной группе хондропротекторов относят препараты, содержащие хондроитинсерную кислоту (хондроитинсульфат), которая является высокомолекулярным мукополисахаридом (относительная молекулярная масса 20 000—30 000). Наряду с гиалуроновой кислотой содержится в значительных количествах в различных видах соединительной ткани. Особенно богата ею хрящевая ткань, где эта кислота находится в свободном состоянии или связана с белковыми веществами. Различают хондроитинсульфаты А, В и С, близкие по химическому строению. Хондроитинсульфаты А и С состоят из молекул N-ацетилгалактозамина-6-сульфата и глюконовой кислоты, а хондроитинсульфат — из β-N-ацетилгалактозамин-6-сульфата и L-идуроновой кислоты (сходной по структуре с аскорбиновой кислотой). Наряду с гиалуроновой кислотой хондроитинсерная кислота участвует в образовании основного вещества соединительной ткани.

Из хрящей крупного рогатого скота получают хонсурид, который выпускают в порошке и после растворения и нанесения на стерильную марлевую салфетку применяют наружно для ускорения репаративных процессов при длительно незаживающих, вялогранулирующих и медленно эпителизирующихся ранах после травм и оперативных вмешательств, при трофических язвах, пролежнях (в стадии гранулирования).

Хондроитинсульфат с диметилсульфоксидом входят в мазь и линимент “Хондроксид”, выпускают также хондроитиновую мазь, которые применяют при дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника (артроз, остеохондроз).

Препараты мукосат, хондролон (хондроитинсульфаты А и С) вводят внутримышечно при дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника.

Для перорального применения применяют ряд препаратов. Один из них — хондроитинсульфат натрия — структум — применяют как базисное средство при лечении артрозов.

Артрон хондрекс также содержит натрия хондроитинсульфат, эффективен при дегенеративно-дистрофических заболеваниях периферических суставов и позвоночника, остопатиях, хондропатиях, хондромалиции, в период реконвалесценции после перелома кости (для ускорения образования костной мозоли), при болях в суставах, травмах.

*Вторая* группа — препараты, представляющие экстракты хрящей и костного мозга молодых животных. Представителем этой группы является румалон, который применяют при заболеваниях суставов, сопровождающихся дегенеративными изменениями хрящевой ткани (артрозы, спондилезы).

К препаратам *третьей* группы мукополисахаридов относят артепарон (мукополисахаридный полиэфир серной кислоты), который по структуре и действию сходен с хондроитинсерной кислотой. Препарат применяют при артрозах коленного сустава, суставов пальцев, хондропатии коленной чашечки.

*Четвертая* группа — это препараты глюкозамина, который является субстратом построения суставного хряща. Любое неблагоприятное влияние (заболевание, возрастные изменения обмена веществ, травмы) уменьшают его синтез, что ведет к нарушению структуры, функции суставов, вызывает боль. Глюкозамин входит в состав эндогенных глюкозаминогликанов хрящевой ткани. При систематическом применении глюкозамин стимулирует синтез протеогликанов и коллагена, повышает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща, чем противодействует прогрессированию дегенеративных процессов в суставах, позвоночнике и окружающих мягких тканях. Глюкозамин уменьшает болезненность и нормализует подвижность в пораженных суставах. Препараты глюкозамина предотвращают возможное метаболическое повреждение хряща от действия нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов, поглощают свободные радикалы, чем оказывают мягкое противовоспалительное действие, не связанное с метаболизмом простагландинов, ингибируют лизосомальные ферменты.

Препарат глюкозамина сульфата “Дона” реализует хондропротекторное действие за счет глюкозамина и сульфатов. Содействует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, способствует отложению кальция в костной ткани. Также принимает участие в синтезе глюкозаминогликанов, метаболизме ткани хряща, поддержании эластичности хряща, способности удерживать воду матриксом. Применяют при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, позвоночника, остопатиях, хондропатиях, хондромиопатии, пародонтопатии, прогрессирующем артрозе, реконвалесценции после переломов костей, болях в суставах.



Аналогичные показания у артрона флекса, содержащего глюкозамина гидрохлорид. Его назначают только перорально в отличие от препарата "Дона", которую назначают перорально и парантерально.

В *пятую* группу включены комплексные препараты, содержащие как хондроитинсульфат, так и глюкозамин, т. е. препараты, которые являются субстратами для построения суставного хряща. К ним относят артрон комплекс и препарат терафлекс для перорального введения. Следует также отметить крем терафлекс М, который, кроме глюкозамина гидрохлорида и хондроитинсульфата, содержит камфору, масло мяты перечной и обладает хондропротекторными и регенеративными свойствами.

К *шестой* группе относят препарат диацереин (артродар), производное антрахинона. Артродар характеризуется не только хондропротекторным действием, а также противовоспалительным, анаболическим, антикатаболическим влиянием на суставной хрящ. Препарат ингибирует продукцию интерлейкина-1 макрофагами и синовиоцитами, угнетает продукцию миелопероксидазы,  $\beta$ -глюкуронидазы и эластазы, уменьшает содержание металлопротеиназ в хряще, стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Артродар снижает потери кальция вследствие конкурентного ингибирования протеолитических ферментов, которые служат причиной этих изменений, а благодаря антитромботическому влиянию улучшает периартикулярную микроциркуляцию. Препарат уменьшает выраженность воспаления синовиальной оболочки и повреждение хряща. Основным показанием для его применения является остеоартрит.

#### Формы выпуска препаратов

Chondrolonum — ампулы лиофилизированного порошка по 0,1 г

Structum — капсулы по 0,25 г

## ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Витаминные препараты — это препараты естественных витаминов (из растительного и животного сырья), их синтетические аналоги, или изомеры (витамеры), а также готовые кофакторы, которые входят в состав ферментных систем. Витаминные препараты регулируют процессы тканевого метаболизма наряду с микроэлементами, гормональными и ферментными лекарственными

средствами. При недостаточности витаминов, возникающей при высоких физических нагрузках, изменяется масса тела и энергообеспечение работающих мышц спортсмена. В спортивной медицине потребность в витаминах увеличивается в несколько раз в зависимости от интенсивности и длительности физических нагрузок, а также от несбалансированности питания, поэтому витаминные препараты применяются, чаще всего, комбинированно для профилактики гиповитаминоза в течение всего года спортивной подготовки, при смене климато-поясных зон, в условиях жары и холода, в период реабилитации после экстремальных физических нагрузок.

Представляем классификацию витаминных препаратов по растворимости и химической структуре.

#### Препараты жирорастворимых витаминов

1. Ретинола ацетат, ретинола пальминат.
2. Эргокальциферол, холекальциферол (вигейн, аквадетрим).
3. Токоферола ацетат.
4. Викасол, фитоменадион.

#### Препараты водорастворимых витаминов

1. Тиамин хлорид, кокарбоксилаза.
2. Рибофлавин.
3. Пиридоксин хлорид.
4. Кислота никотиновая, никотинамид.
5. Цианокобаламин.
6. Кислота фолиевая.
7. Кислота аскорбиновая.
8. Биофлавоноиды (рутин, кверцетин).
9. Кальция пантотенат.
10. Кальция пангамат.

#### Препараты жирорастворимых витаминов

**Ретиноиды** (вит. А) — это группа производных  $\beta$ -енона (ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота, эфиры ретинола и др.), которые имеют биологическую активность трансретинола. Ретинол (транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ол) — это ненасыщенный спирт с пятью двойными связями — одной в  $\beta$ -еноновом цикле и четырьмя в алифатической боковой цепи.

К провитаминам ретинола относятся каротиноиды, которые имеют фармакологическую активность  $\beta$ -каротина и могут превращаться в организме в ретинол.

Ретинол в виде эфиров содержится в животных продуктах — рыбьем жире (трески, морского окуня, палтуса), печени, сливочном масле, молоке и молочных продуктах. Основным источником каротина — продукты растительного происхожде-



ния — морковь, петрушка, шавель, облепиха, красноплодная рябина, шиповник, абрикосы.

**Фармакокинетика.** Ретинол в виде препаратов (ретинола ацетат и ретинола пальмитат) и каротиноиды хорошо всасываются в пищевом канале. Они поступают в тонкий кишечник, где при наличии желчных кислот происходит эмульгирование и образование мицелл. Гидролиз эфиров ретинола и свободных жирных кислот осуществляется неспецифичной панкреатической липазой (холестеролэстеразой).

Свободный ретинол и  $\beta$ -каротин создают в кишках мицеллы, в состав которых входят желчные кислоты, холестерол, жирные кислоты и т. п. Образование мицелл в определенной мере повышает эффективность всасывания ретинола и каротина. Усвоение ретинола в кишках составляет 80—90 % витамина, который поступает с пищей. Усвоение каротина намного ниже — в среднем 50—60 %. Обязательным условием его всасывания является наличие в рационе жира и достаточной концентрации желчных кислот в кишечнике.

Ретинол, который поступил в микроворсинки кишок, снова этерифицируется жирными кислотами. Эти эфиры попадают в лимфатические пути и в составе хиломикронов поступают в печень. Она является основным депо ретинола, который по потребности поступает в систему кровообращения. В крови ретинол находится в связанном состоянии с белками плазмы. Перенос из крови в клетку происходит вследствие непосредственного взаимодействия комплекса ретинол—ретинолсвязывающий белок со специфическими рецепторами мембран, после чего свободный ретинол поступает в клетку, а ретинолсвязывающий белок возвращается в систему кровообращения.

В печени депонируется 30—50 % ретинола, поступающего с пищей. Другая его часть, которая всасывается в кишках, связывается и выводится с калом (20—30 %) или окисляется и выводится с мочой (10—20 %). Выведение ретинола осуществляется медленно: за 21 день — 34 % введенного количества.

**Фармакодинамика.** Существует три основных гипотезы относительно механизма действия ретинола: 1) генетическая, 2) мембранная, 3) гликопротеиновая. Большое количество разных физиологических эффектов, присущих ретинолу, дают возможность понять множественность биохимических механизмов действия витамина. Соответственно этой концепции биохимические эффекты ретинола в значительной мере реали-

зуются на уровне клеточных мембран и связаны как с его непосредственным взаимодействием с белково-липидными комплексами мембран, так и с влиянием на метаболизм мембранных фосфолипидов и гликопротеинов. Важную роль играют антиоксидантные свойства (участие ретинола в регуляции пероксидного окисления липидов). Ретиноиды влияют на функции организма, которые принято делить на две группы: зрительную и системную, под которой понимают функции, связанные с потребностью ретинола для роста, репродукции, дифференциации эпителия, поддержание иммунологического состояния.

Влияние ретинола на процессы фоторецепции связано с его участием в построении фоточувствительного пигмента родопсина (зрительного пурпура), который содержится в палочковых (светочувствительных) клетках сетчатки и непосредственно воспринимает зрительные раздражения. Родопсин образуется преимущественно в темноте из ретиналя (альдегидной формы витамина) и белка опсина, что повышает остроту зрения при плохом освещении. На свету родопсин распадается на белок и ретиналь (рис. 2.7).

При дефиците ретинола нарушается образование родопсина и восприятие света, развивается гемералопия (“куриная слепота”). Одним из ранних и классических симптомов дефицита ретинола является задержка роста, поскольку он оказывает выраженное влияние на костную ткань, метаболизм белков и нуклеиновых кислот. Ретинол повышает содержание и способствует фиксации гликогена в мышцах, сердце и печени, а также превращению пирувата и регулирует обмен фосфолипидов.

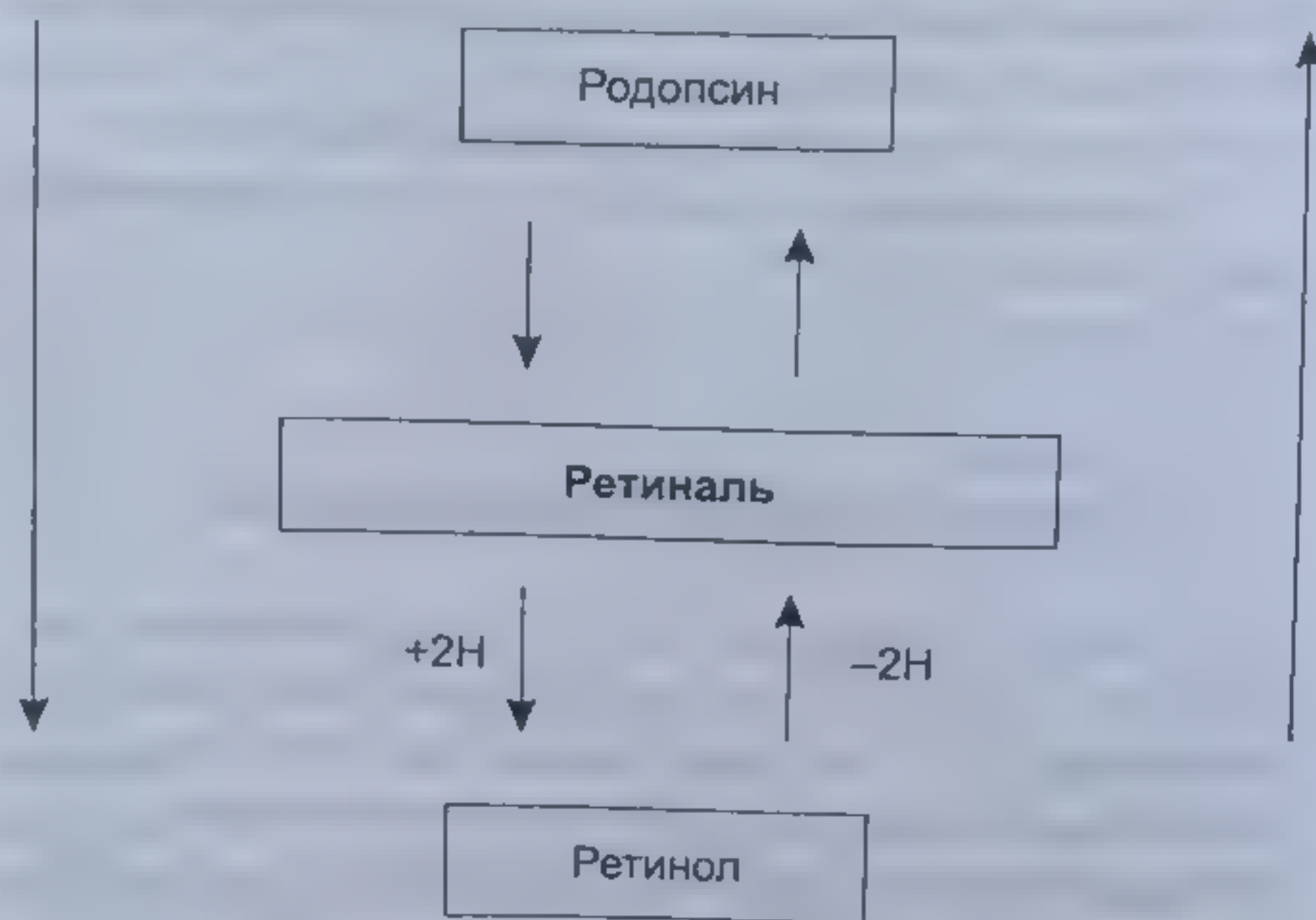


РИСУНОК 2.7 — Основные этапы превращения родопсина



Ретинол стимулирует пролиферацию клеток, эпителизацию и предотвращает избыточное ороговение эпителия. При его недостаточности кожа становится сухой, появляются папулезная сыпь, шелушение, развивается сухость роговицы (ксерофтальмия), наблюдается поражение верхних дыхательных путей, пищеварительного канала, мочеполовой системы.

Характерный признак дефицита ретинола — понижение иммунологической резистентности организма к инфекции, в связи с чем витамин был назван “антиинфекционным”. Понижение стойкости организма к инфекционным заболеваниям обусловлено тремя основными факторами: нарушением состояния барьерного эпителия кожи, верхних дыхательных путей, мочевых путей и др.; снижением аппетита, что содействует углублению недостаточности ретинола; снижением иммунитета. Ретинол принимает участие в реализации всех форм иммунного ответа. Его дефицит у экспериментальных животных сопровождается атрофией иммунокомпетентных органов — вилочковой железы и селезенки, снижением в них количества клеток, содержания лимфоцитов в крови, угнетением синтеза антител.

Ретинол принимает участие в поддержании репродуктивной функции. Недостаточность его у животных приводит к прекращению сперматогенеза, атрофии семенников, к кератинизации эпителия влагалища, маточных труб и матки, резорбции плаценты и спонтанным абортam.

**Показания к применению:** офтальмологическая практика (кератит, ксерофтальмия, нарушение темновой адаптации), заболевания кожи (дискератоз), воспаление дыхательных путей, пищеварительного канала, ожоги, отморожение, трофические язвы и другие раны, которые не эпителизируются. Терапевтические дозы — от 10 до 100 000 ЕД.

Побочное действие проявляется острой или хронической интоксикацией. В случае избыточного введения ретинола развивается аноксичный синдром, т. е. гипervитаминоз А. Клиническая картина острой интоксикации характеризуется повышением температуры, потерей аппетита, появлением тошноты, рвоты, ухудшением зрения (светобоязнь), головной болью.

Хроническая интоксикация: нарушения со стороны нервной системы (раздражительность, головная боль, бессонница, апатия, парестезия); костной системы (боль в области костей и суставов, гиперостоз); кожи (сухость, трещины на ладонях и подошвах, пигментация), выпадение волос, ломкость ногтей. Характерно увеличение печени и селезенки.

Кальциферолы (вит. D) объединяют группу соединений, которые оказывают антирахитический эффект. Наиболее активными являются эрго- (вит. D<sub>2</sub>) и холекальциферол (вит. D<sub>3</sub>). Препарат витамина D<sub>2</sub> носит название эргокальциферол, препараты витамина D<sub>3</sub> известны как видеин, аквадетрин. Кальциферол имеет стероидную структуру, в его молекуле можно выделить две части: углеродный скелет и алифатическую боковую цепь. Структура кольцевой системы одинакова для всех кальциферолов, которые отличаются между собой только строением углеродной цепи.

Эргокальциферол — вещество растительного происхождения.

Холекальциферол содержится в коже человека и животных, в большом количестве — в печени тунца, трески, палтуса, кита, в незначительном — в коровьем молоке, куриных яйцах.

**Фармакокинетика.** Подобно другим жирорастворимым витаминам, кальциферол всасывается с помощью желчных кислот, поступает в лимфатический поток в составе хиломикронov и быстро поглощается печенью, где происходит его ферментативное гидроксилирование. При этом из холекальциферола образуется 25-гидроксихолекальциферол, а из эргокальциферола — 25-окси-эргокальциферол. Эти метаболиты в небольшом количестве образуются также в кишках, почках, легких. Биологическая активность 25-гидроксихолекальциферола в 2—5 раз выше, чем холекальциферола, он является основной формой кальциферола, который циркулирует в системе кровообращения и имеет период полужизни 20—30 сут; 25-гидроксихолекальциферол поступает в почки, где из него образуются активные метаболиты — 1,25-дигидроксихолекальциферол и 24, 25-дигидроксихолекальциферол.

Кальциферол и его метаболиты транспортируются в плазме крови в связанном состоянии с помощью специального кальциферолсвязывающего белка — транскальциферина. Кальциферол накапливается в костях, печени, крови, слизистой оболочке тонкой кишки. В виде полярных метаболитов локализуется главным образом в мембранах клеток, митохондрий, микросом и ядер.

Кальциферол и его метаболиты выделяются в кишечник с желчью (30 % введенной дозы за 24—48 ч), где снова частично всасываются, что создает систему энтерогепатической циркуляции. Большая часть продуктов обмена кальциферола выводится из организма с калом, меньшая — с мочой.



Обмен кальция и фосфора регулируется не только кальциферолом, а также гормонами паратиреоидином и кальцитонином.

Паратиреоидин стимулирует синтез 1,25-дигидроксиолекальциферола в почках благодаря влиянию на ферменты  $1\alpha$ -гидроксилазу и 24-гидроксилазу. Действие паратиреоидина на всасывание кальция в кишечнике полностью опосредствовано эффектом 1,25-дигидроксиолекальциферола. Кальцитонин не влияет непосредственно на активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, его воздействие на продукцию 1,25-дигидроксиолекальциферола обусловлено снижением уровня кальция в крови и усилением секреции паратиреоидина.

Наряду с классическими органами-мишенями (кишечник, кости, почки) рецепторы 1,25-дигидроксиолекальциферола выявлены также в кератиноцитах и фибробластах, рост и дифференциацию которых регулирует кальциферол. Таким образом, кожа является не только местом образования олекальциферола, а и тканью, развитие которой контролируется им.

**Фармакодинамика.** Кальциферол рассматривается не только как витамин, но и как гормон, который регулирует в организме обмен кальция и фосфора, обеспечивая их надлежащую концентрацию в крови.

Важнейший эффект кальциферола — это стимуляция абсорбции кальция в кишечнике. Он повышает проницаемость кишечного эпителия для ионов кальция. Процесс абсорбции состоит из двух этапов: пассивной диффузии из содержимого кишечника в энтероциты (клетки слизистой оболочки тонкой кишки) и активного транспорта из энтероцитов в плазму крови против градиента концентрации, в котором принимает участие 1,25-дигидроксикальциферол. Соответственно одной из наиболее разработанных современных гипотез кальциферол в форме активного метаболита 1,25-дигидроксиолекальциферола реализует свое стимулирующее действие на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через биологические мембраны путем индукции на генетическом уровне синтеза белков, которые осуществляют этот транспорт.

Механизм действия кальциферола на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  из плазмы крови в костную ткань не установлен. В костях кальциферол регулирует минерализацию, влияет на пролиферацию и дифференциацию костных и хрящевых клеток; 1,25-дигидроксиолекальциферол проникает в клетки кишечника, костей и почек, где взаимодействует со специфическими рецепторами, образуя с ними комплекс, который проникает в ядро клет-

ки и инициирует там синтез белка (специфического, который связывает кальций, и неспецифического — коллагена, щелочной фосфатазы и др.). Вследствие этого активируется синтез белковой стромы костей, нормально развиваются хрящевые клетки в зонах роста костей, происходит извлечение кальция из плазмы крови и его отложение в костях.

Недостаточность кальциферола проявляется главным образом в нарушении минерализации скелета и развития хряща, что приводит к рахиту у детей и к остеомалации у взрослых.

Под контролем кальциферола находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, которая происходит медленно с параллельным восстановлением костных клеток.

Особое значение для поддержания надлежащей концентрации фосфатов в организме имеет свойство кальциферола повышать их реабсорбцию в канальцах почек. Всасывание фосфатного аниона рассматривается как вторичный процесс, связанный со всасыванием кальция. Механизм действия кальциферола на обмен кальция и фосфора в организме показан на рисунке 2.8.

**Показания к применению:** профилактика рахита, лечение детей, больных рахитом, остеомалация, остеопороз, переломы костей (ускорение консолидации костной мозоли), спазмофилия, тетания, кариес (кальцификация твердых тканей зуба), системная красная волчанка, туберкулез кожи и костей, псориаз.

**Побочные эффекты:** интоксикация (в случае передозировки), острая (головная боль, сонливость, тошнота, рвота, светобоязнь, судорги) или хроническая.

**Хроническая интоксикация:** при употреблении на протяжении продолжительного времени чрезмерного количества кальциферола, в случае повышенной чувствительности к витамину при обычных условиях дозирования, развивается гипервитаминоз D. Проявления гипервитаминоза одинаковы у детей и взрослых: общая вялость мышц, постоянная тошнота, снижение аппетита или его потеря (анорексия); боль в животе, понос, жажда, полиурия, изжога; тахикардия, артериальная гипертензия, ослабление тонов сердца, систолический шум, лихорадка. В моче повышается содержание кальция, определяются белок, лейкоциты, эритроциты, одиночные гиалиновые цилиндры. Происходит деминерализация костей (незначительные травмы могут приводить к переломам). В сыворотке крови значительно повышается концентрация кальция и фосфора, что







Основная часть препарата (70—80 %), которая поступает *per os*, выводится в неизменном виде с калом. При парентеральном введении препарата 20—30 % введенной дозы выводится с мочой в виде водорастворимых глюкуронидов и продуктов окисления токоферола — токоферониевой кислоты и ее лактона.

Подобно другим жирорастворимым витаминам токоферол подлежит энтерогепатической рециркуляции: секретируется с желчью в полость кишок и повторной абсорбции.

**Фармакодинамика.** Токоферол является основным природным антиоксидантом. В тканях растений, животных, людей вместе с процессами ферментативного биологического окисления пищевых веществ, которые обеспечивают организм необходимой энергией, возможны неферментативные свободнорадикальные реакции. Усиление процессов свободнорадикального окисления наблюдается во время стресса, в период гиподинамии, при избыточном поступлении в организм рафинированных продуктов с высокой энергетической ценностью, при некоторых заболеваниях (лучевая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, катаракта, пародонтит и др.). По современным представлениям, неферментативное окисление является главным фактором в процессе старения.

Продукты свободнорадикального окисления — свободные радикалы, оксиды, альдегиды — очень реакционноспособны. Они повреждают клеточные мембраны, ферменты и структурные белки. Вещества, которые угнетают реакции неферментативного свободнорадикального окисления липидов и биополимеров (белков, гликозаминогликанов, мукополисахаридов и нуклеиновых кислот) называются антиоксидантами.

К витаминам антиоксидантного действия принадлежат токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды (вит. Р). Вследствие циклических преобразований токоферол — токоферилхинон — токоферилгидрохинон — токоферол образуется окислительно-восстановительная система, которая способна переносить электроны и обеспечивать антиоксидантный эффект.

Соответственно антиоксидантной теории биологического действия токоферол является “ловушкой” для свободных радикалов.

Токоферол стабилизирует биологические мембраны, нормализуя их микровязкость, осуществляет защитное влияние на пероксидные механизмы атерогенеза: тормозит развитие атеросклеротических изменений в аорте (деструкцию

эластичных волокон, кальциноз, липидную инфильтрацию сосудистой стенки), снижает в крови уровень холестерина и уменьшает коэффициент холестерол/фосфолипиды.

При введении токоферола повышаются содержание и активность глутатиона, миофибриллярной транспортной  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, цитохром-С-оксидазы, а также дегидрогеназы дегидролипоевой кислоты. Токоферол имеет высокую специфичность действия на обмен и функцию убихинона — важного компонента процессов фосфорилирования. Вследствие этого стимулирует тканевое дыхание, повышает мембранную активность и внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы, принимает участие в обмене белков и липидов.

Токоферол оказывает кардиотрофическое и кардиотоническое, гепато-, геронто-, радиопротекторное действие: улучшает трофику, сократительную активность, расширяет капилляры и значительно снижает потребность в кислороде сердечной мышцы, предотвращает развитие дистрофических процессов в ней.

Классическое проявление недостаточности токоферола у крыс — это бесплодие: резорбция плода и дегенерация семенников. Признаками дефицита токоферола являются также дистрофия мышц, повышенная чувствительность эритроцитов к пероксидному гемолизу, накопление в жировой ткани и скелетных мышцах бурого пигмента липофусцина, креатинурия.

**Показания к применению:** гипо-, авитаминозы, для сохранения беременности в случаях угрожающего выкидыша, замедленный период полового созревания, нарушения менструального цикла, ювенильные кровотечения, комплексная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, бесплодие у мужчин и женщин, миокардиодистрофии, профилактика и лечение атеросклероза и коронарной недостаточности, пред- и постинфарктные состояния, хроническая сердечная недостаточность, климактерический период у женщин, лучевая болезнь.

**Побочные эффекты:** продолжительное применение высоких доз препарата может вызвать угнетение активности витамина К, возникновение геморрагий в пищеварительном канале, прооксидантный эффект.

**Нафтохинон.** К группе нафтохинона (вит. К) относят филохинон (вит.  $\text{K}_1$ ) — природный витамин, синтезируемый некоторыми растениями, и его синтетические аналоги (например, препарат фитометандион); витамин, который синтезирует



ся главным образом сапрофитными бактериями тонкой кишки, а также печенью животных — это форма нафтохинона, витамин  $K_2$ .

**Викасол** (вит.  $K_3$ ) — синтетический препарат нафтохинона, в отличие от природных препаратов является водорастворимым.

#### Препараты водорастворимых витаминов

**Тиамин хлорид** (вит.  $B_1$ ) — это гетероциклическое соединение, которое состоит из пиримидинового и тиазолового циклов.

Тиамин в большом количестве содержится в дрожжах, оболочке и зародыше семян злаков. Важным источником тиамина для человека является микрофлора кишечника.

В медицине используют синтетические препараты: тиамин хлорид и тиамин бромид.

**Фармакокинетика.** При введении внутрь тиамин и его эфиры быстро всасываются на всем протяжении тонкой кишки: через 15 мин их обнаруживают в крови, а через 30 — в других тканях. Половина общего количества введенного тиамина содержится в миокарде и скелетных мышцах, около 40 % — во внутренних органах.

В организме тиамин фосфорилируется: тиамин > тиаминмонофосфат > тиаминдифосфат > тиаминтрифосфат. Наиболее активно этот процесс проходит в митохондриях, микросомах и гилоплазме клеток.

Выделяется тиамин с мочой.

**Фармакодинамика.** Тиамин проявляет в организме такие основные эффекты: кардиотрофический, нейротропный и гипогликемический. Наиболее активным из фосфорных эфиров является тиаминдифосфат, обладающий коферментными свойствами (кокарбоксилаза). В этой форме тиамин является коферментом декарбоксилаз, которые принимают участие в окислении, декарбоксилировании пировиноградной и других кетокислот, а также транскетолазы — главного фермента пентозного цикла.

Важное коферментное действие тиамина — кардиотрофическое. Кокарбоксилаза контролирует процесс аэробного окисления углеводов и катаболизма глюкозы через цикл лимонной кислоты, улучшает энергетический обмен, расширяет венечные сосуды. Повышение кровоснабжения миокарда вызывает улучшение окислительно-восстановительных процессов в сердечной мышце. Вследствие улучшения трофики миокарда под влиянием кокарбоксилазы усиливается его сократительная активность — проявляется кардиотонический эффект. Кокарбоксилаза потенцирует действие сердечных

гликозидов и ослабляет симптомы отравления в случаях их передозировки.

Известны нейротропные свойства тиамина, воздействующие как на центральную, так и на периферическую нервную систему. Наиболее выраженными нейротропными эффектами обладает тиаминтрифосфат. Тиамин оказывает влияние на психическую (высшую) нервную деятельность. Он необходим для нормальной активности серотонина, аминomásляной кислоты, ацетилхолина. После его введения уменьшается латентный период и повышается сила положительных условных рефлексов, однако становятся более слабыми дифференцированные реакции. Таким образом, тиамин усиливает процесс возбуждения, снижая при этом внутреннее торможение.

Особенно выражено действие тиамина на периферическую нервную систему. При воспалительных процессах (неврит, радикулит и др.) и травмах в аксонах периферических нервов усиливается обмен углеводов и накапливаются продукты их окисления (пируват, ацетальдегид), снижаются процессы возбуждения. Это способствует развитию болевого синдрома и нарушению функции нервов. Тиамин уменьшает количество продуктов углеводного обмена, угнетает активность холинэстеразы, что облегчает передачу нервного импульса на эффекторную ткань. Благодаря наличию в молекуле четвертичного атома азота тиамин проявляет ганглиоблокирующее и курареподобные свойства.

Тиамин регулирует углеводный обмен не только в миокарде и в нервной ткани, он также снижает уровень глюкозы и молочной кислоты в крови. Этот эффект ярко выражен у больных сахарным диабетом.

Известны также препараты тиамина — бенфотиамин, фосфотиамин, которые характеризуются лучшей абсорбцией. Сальбутиамин (энергон) обладает специфической нейротропностью, антигипоксанта́ным эффектом, снимает утомление.

**Показания к применению:** профилактика гиповитаминоза  $B_1$ , сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма (типа экстрасистол), ишемическая болезнь сердца, периферический неврит разной этиологии, радикулит, невралгии, сахарный диабет, дерматозы неврогенного происхождения, экзема, псориаз. Кокарбоксилазу применяют в комплексном лечении почечной, печеночной недостаточности, ацидозе при сахарном диабете и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печеночной диабетической коме, легких формах рассеянного склероза.



**Побочные эффекты:** аллергические реакции, крапивница, отек Квинке, приступ бронхиальной астмы, в тяжелых случаях — анафилактический шок. Быстрое внутривенное введение тиамин сопровождается падением артериального давления, нарушением сокращения скелетных мышц, угнетением дыхания (курареподобное действие). Побочные эффекты кокарбоксилазы проявляются в виде аллергических реакций, а при внутримышечном введении — в виде зуда, отека, гиперемии.

**Рибофлавин.** В основе химического строения рибофлавина (вит. В<sub>2</sub>) лежит система изоаллоксазина. В качестве боковой цепи в его молекуле содержится остаток пятиатомного спирта рибитола, вследствие чего витамин был назван рибофлавином.

В организм человека рибофлавин поступает главным образом с мясными и молочными продуктами, он содержится также в рыбе, дрожжах, горохе, зародышах и оболочках злаковых культур.

**Препараты:** рибофлавин и рибофлавина моноклеотид.

**Фармакокинетика.** Рибофлавин абсорбируется в кишечнике и подлежит фосфорилированию в слизистой оболочке кишок, клетках печени и крови. При этом образуются две коферментные формы: флавиномоноклеотид (ФМН) и флавинадениндинауклеотид (ФАД).

Рибофлавин накапливается преимущественно в печени, почках и надпочечниках. В тканях рибофлавин может находиться в свободном состоянии, однако его нуклеотиды (ФМН и ФАД) надежно связаны с белками апофермента. Выделяется рибофлавин из организма почками, окрашивая мочу в светло-желтый цвет.

**Фармакодинамика.** Рибофлавин как простетическая группа флавиновых (желтых) ферментов выполняет функцию транспортера водорода в процессе тканевого дыхания и регулирует окислительно-восстановительные реакции. Коферменты биологического окисления являются промежуточными переносчиками водорода от НАД к цитохромам, входят в состав глутатионредуктазы — фермента, который переводит окисленный глутатион в восстановленную форму.

В составе оксидазы аминокислот рибофлавин принимает участие в синтезе и обмене аминокислот. В целом он нормализует обмен жиров и белков, играет важную роль в поддержании нормальной зрительной функции глаз (синтез колбочек и палочек), участвует в функции слизистых оболочек, кожи и в синтезе гемоглобина. Ферменты, которые имеют в своем составе рибофлавин,

участвуют в обмене других витаминов: пантотеновой кислоты, пиридоксина и фолиевой кислоты. Рибофлавин необходим для жизнедеятельности кишечной палочки, а также облегчает всасывание железа, повышает устойчивость организма к гипоксии и другим неблагоприятным факторам.

Рибофлавина моноклеотид — продукт фосфорилирования рибофлавина, готовая форма кофермента.

Ранние признаки недостаточности рибофлавина в организме — нарушения функции ЦНС (ипохондрия, истерия, депрессия), далее снижаются секреция желудочного сока и активность ферментов кишок, ухудшается аппетит, уменьшается масса тела, появляется ощущение жара в теле, возникают трещины в углах рта и на губах (ангулярный стоматит), язык становится сухим, ярко-красного цвета (глоссит), появляется острая боль в глазах, светобоязнь, развиваются кератит, конъюнктивит, помутнение хрусталика (катаракта).

**Показания к применению:** гипо- и арибофлавиноз, заболевания глаз (кератит, конъюнктивит, язвы роговицы, катаракта) и кожи (себорейная экзема, системная красная волчанка), ожоги, обморожение, миокардиодистрофия, хронический энтерит, лучевая болезнь, недостаточность белкового и чрезмерное углеводное питания.

Рибофлавина моноклеотид используют в офтальмологии, дерматологии, неврологии.

**Побочные эффекты** наблюдаются при передозировке. Рибофлавина моноклеотид вызывает болезненность в месте введения. Лечение большими дозами витамина вследствие его плохой растворимости может вызвать закупорку канальцев нефрона.

**Пиридоксины** (вит. В<sub>6</sub>) — это группа соединений производных пиридина, которые имеют активность пиридоксина. Выпускается в виде препарата пиридоксина гидрохлорида. Натуральные производные пиридоксина — пиридоксаль и пиридоксамин. Биологическую активность проявляют фосфорные эфиры этих соединений — пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксамин-5-фосфат.

Пиридоксин поступает в организм с продуктами растительного (злаки, овощи) и животного (печень, сердце, почки) происхождения, а также частично синтезируется микрофлорой кишок.

**Фармакокинетика.** Пиридоксин попадает в организм в связанном состоянии. Под влиянием пищевых соков пиридоксин, его дериваты (пиридоксаль и пиридоксамин) освобождаются и всасываются в кишечнике. Пиридоксин распределя-



ется неравномерно. В наибольших количествах он содержится в печени и в сердце, в тканях путем фосфорилирования превращается в биологически активные формы: пиридоксинфосфат, пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат, которые имеют коферментные функции. Приблизительно 90 % введенного человеку пиридоксина окисляется до 4-пиридиксовой кислоты и в этой форме выводится с мочой.

**Фармакодинамика.** Пиридоксин в организме оказывает в основном кардиотропный и гепатотропный эффект и влияет на кровообразование. Кардиотоническое действие проявляется в улучшении сократительной функции миокарда, особенно в условиях хронической сердечной недостаточности. Препарат также усиливает действие сердечных гликозидов.

Под влиянием пиридоксина улучшаются внешнесекреторная (повышается выделение желчи), углеводная, белковая и дезинтоксикационная функции печени.

Пиридоксин является стимулятором гемопоэза, он повышает эритропоэз в случае токсического поражения красного кровяного ростка, тем не менее, в случае железодефицитной и злокачественной анемии это средство неэффективно. Активнее влияет на лейкопоэз, эффективен при агранулоцитозе, лучевой болезни, рентгенооблучении.

Механизм действия пиридоксина обусловлен его участием в обмене аминокислот. Его активная форма — пиридоксальфосфат — как кофермент соответствующих ферментов обеспечивает декарбоксилирование, переаминирование и дезаминирование аминокислот, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот и белков, в том числе миоглобина и гемоглобина. Пиридоксин активизирует абсорбцию аминокислот в кишках, их проникновение из кровеносного русла в клетки и реабсорбцию в почках.

Пиридоксальзависимые ферменты оказывают регулирующее влияние на жировой обмен: способствуют интенсивному преобразованию линолевой кислоты в ненасыщенную арахидоновую кислоту, при атеросклерозе снижают уровень холестерина и липидов в тканях, а также принимают участие в процессе углеводного обмена, вызывая повышение содержания гликогена в печени.

Вместе с этим пиридоксин принимает участие в обмене глутаминовой кислоты, ГАМК и серотонина, в синтезе катехоламинов, оказывает непосредственное влияние на ход возбуждения и торможения в головном мозге.

Проявления недостаточности витамина B<sub>6</sub> (себорейный дерматит, глоссит, стоматит, полиневрит) могут возникать в случаях продолжительного лечения противотуберкулезными средствами — производными гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид и др.). Причиной этого является образование гидразона пиридоксала и его фосфорного эфира.

**Показания к применению:** миокардиодистрофия, миокардиосклероз, гепатит, токсическая и апластическая анемия, агранулоцитоз, лучевая болезнь, хорея, паркинсонизм, заболевания периферической нервной системы (неврит, радикулит и др.), интоксикация, инфекционные заболевания, предотвращение токсичного действия лечебных средств (противотуберкулезных, сульфаниламидных, метилурацила и т. п.).

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, а также повышение кислотности желудочного сока.

**Никотиновая кислота** (витамины PP, B<sub>3</sub>, ниацин) и никотинамид, который также рассматривается как витамин PP, являются производными пиридина, соответственно выпускаются препараты кислота никотиновая и никотинамид.

Богатым источником никотиновой кислоты являются высеви злаков, дрожжи, гречневая крупа, продукты животного происхождения — печень, мясо, молоко. Организм человека обеспечивается этим витамином не только за счет продуктов, но и путем эндогенного синтеза из незаменимой аминокислоты триптофана. Кроме того, никотиновая кислота синтезируется нормальной микрофлорой кишечника.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь никотиновая кислота и никотинамид интенсивно всасываются в желудке и ограниченно в кишечнике. Этот процесс может быть нарушен у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, энтеритом, колитом, лямблиозом. Биотрансформация никотиновой кислоты (амидирование, образование пиридиннуклеотидов — НМН, НАД, НАДФ) происходит главным образом в печени, а также в почках, надпочечниках и других органах при участии АТФ. Пиридиннуклеотиды распределяются в организме неравномерно: печень (депонирующий орган) > головной мозг > сердечная мышца > почки > скелетные мышцы > эритроциты. Период полужизни никотиновой кислоты — 45 мин. Главным конечным продуктом метаболизма пиридиннуклеотидов является N-метилникотинамид. Все дериваты никотиновой кислоты выводятся с мочой.



**Фармакодинамика.** Никотиновая кислота влияет на функции головного мозга, сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, на систему крови, а также на соотношение процессов возбуждения и торможения в головном мозге. Содействует ускоренной выработке отрицательных тормозных условных рефлексов или их закреплению, если они были неустойчивыми. Под влиянием никотиновой кислоты процессы внутреннего торможения более выражено усиливаются в условиях патологической слабости тормозного процесса (невроз, истерия, психотические состояния). Потенцирует действие седативных, транквилизирующих и нейролептических средств.

Важными являются эффекты никотиновой кислоты относительно сердечно-сосудистой системы. Через 3—5 мин после приема развивается гиперемия кожи лица, шеи, верхней части туловища (феномен воспаления). Эта реакция обусловлена расширением капилляров и сопровождается иногда ощущением покалывания и зудом. Никотиновая кислота оказывает сосудорасширяющее воздействие при спазмах сосудов конечностей, почек и головного мозга.

Кардиотрофический эффект реализуется на двух уровнях: с одной стороны, это непосредственное участие никотинамидных коферментов в обмене углеводов и в энергетическом обмене — снижается содержание пировиноградной и молочной кислот, повышается содержание гликогена и АТФ. С другой стороны, улучшается микроциркуляция за счет расширения капилляров, которое создает благоприятные условия для снабжения миокарда кислородом и питательными веществами. Улучшение трофики способствует повышению сократительной функции миокарда.

Влияние препарата на функцию печени предопределяет повышение секреции и выделение желчи, вследствие чего улучшаются пищеварение в кишечнике, гликогенообразование и белоксинтезирующая функция печени. Важным является также свойство никотиновой кислоты усиливать дезинтоксикационную функцию печени: активируются процессы конъюгации и метилирования токсичных соединений.

В высоких дозах никотиновая кислота угнетает аденилатциклазу в жировых клетках, а это приводит к снижению в них цАМФ, угнетению процессов липолиза и уменьшению поступления жирных кислот в печень. В высоких дозах (3—4 г в день) витамин снижает также содержание триацилглицеролов и атерогенных липопротеинов в

крови, что лежит в основе его противоатеросклеротического действия.

Никотиновая кислота стимулирует эритропоэз (особенно в условиях патологии); перед повышением гемоглобинообразования происходит мобилизация депонированного в организме железа и увеличение его содержания в тканях красного кровяного ростка. Никотиновая кислота оказывает антикоагулянтное действие, под ее влиянием повышается продукция противосвертывающих факторов в крови и активизируется фибринолиз. Назначение этого витамина в комплексе лечебных мероприятий дает возможность снижать дозы антикоагулянтов у больных инфарктом миокарда, инсультом, тромбозом мозговых вен.

Фармакодинамическое действие никотиновой кислоты обусловлено ее ролью в обмене веществ. В организме она превращается в никотинамид, который участвует в образовании НАД и НАДФ, а также частично образуется из триптофана. Никотинамидные коферменты (НАД и НАДФ) необходимы для жизнедеятельности всех живых клеток. Азот пиридинового кольца может превращаться из четырехвалентного (положительно заряженного) в трехвалентный. Изменение размещения двойных связей в кольце дает возможность обратного присоединения или отдачи атома водорода (электрона). Так проявляется активность постоянно функционирующей окислительно-восстановительной системы.

Участие никотинамидных коферментов в реакции переноса водорода делает их универсальными почти для всех видов обмена.

Важной функцией НАД и НАДФ является их участие в тканевом дыхании (первое звено дыхательной цепи). Кроме того, установлено прямое участие никотинамидных коферментов в энергетическом обмене клетки: при взаимопревращениях НАД и НАДФ высвобождается  $151 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$  ( $36\,000 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1}$ ).

Наряду с коферментным (специфическим) механизмом регулирования метаболизма существует некоферментный (опосредованный) механизм действия никотиновой кислоты, который реализуется через железы внутренней секреции. Она стимулирует продукцию тироксина и усиливает функцию коркового вещества надпочечных желез, а также оказывает гипогликемическое действие.

При недостаточности никотиновой кислоты развивается пеллагра: нарушаются функции ЦНС (возникает деменция — умственная отсталость), системы пищеварения (угнетение активности ферментов, диарея), появляется дерматит.



**Показания к применению:** пеллагра, невротические состояния, психические заболевания, сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда (в постинфарктном периоде), тромбоз сосудов сетчатки и головного мозга, облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, заболевания печени, гипо- и анацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, энтероколит, отравление промышленными ядами и лекарственными средствами (противотуберкулезные препараты, барбитураты, сульфаниламиды и др.).

**Побочные эффекты:** ощущение жара, зуда, головокружение, резкое покраснение кожи лица, шеи и верхней трети туловища. Для предотвращения этих явлений препарат нужно принимать сразу после еды или назначать никотинамид, который не вызывает упомянутых нежелательных эффектов. В случае продолжительного употребления никотиновой кислоты в высоких дозах может развиваться жировая дистрофия печени. Чтобы предотвратить это осложнение, следует обогащать диету продуктами, богатыми метионином (сыр) или назначать препарат метионин и другие липотропные средства.

**Кислота пантотеновая** (вит.  $B_5$ ) выпускается в виде препарата кальция пантотената. Широко распространена в природе. Большое количество ее обнаружено в дрожжах, печени, яйцах, икре рыб, зерновых культурах, цветной капусте. Кислота пантотеновая синтезируется микрофлорой кишечника. Физиологически активен ее правовращающий изомер.

**Фармакокинетика.** Кальция пантотенат хорошо всасывается в пищеварительном тракте, накапливается в сердце, печени, почках, надпочечниках. Выделяется в неизмененном виде с мочой (60 %) и фекалиями (30 %).

**Фармакодинамика.** В организме кислота пантотеновая входит в состав коэнзима А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления (является акцептором и переносчиком ацильных остатков), образования лимонной кислоты (включаясь в цикл трикарбоновых кислот), кортикостероидов, ацетилхолина, АТФ, принимает участие в окислении и биосинтезе жирных кислот, окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной,  $\alpha$ -кетоглутаровой и др.), в абсорбции калия, токоферола и других соединений. Оптимизирует энергетическое обеспечение сокращения миокарда, улучшает процессы регенерации. Недостаточности кислоты пантотеновой практически не бывает, при специ-

альном моделировании наблюдали утомляемость, нарушение сна, головную боль, диспепсические расстройства, парестезии, мышечные боли и другие нарушения.

**Показания к применению:** неврит, невралгия, некоторые аллергические реакции, заболевания органов дыхания, язвы, ожоги, послеоперационная атония кишечника, для устранения токсических эффектов стрептомицина, соединений мышьяка.

**Побочные эффекты:** диспепсические явления, реакции гиперчувствительности.

**Кислота пангамовая** (вит.  $B_{15}$ ) выпускается в виде кальция пангамата.

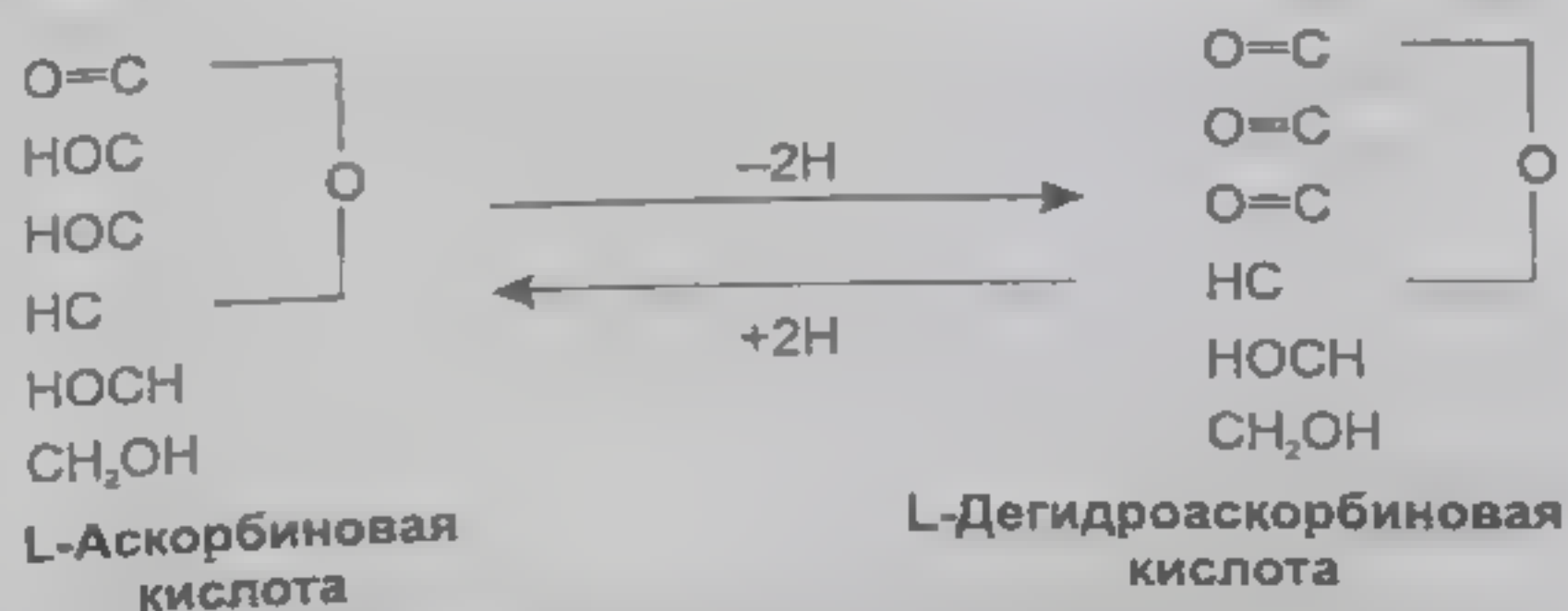
**Фармакокинетика, фармакодинамика.** Хорошо всасывается в пищеварительном тракте, поставляет для биосинтетических процессов активные метильные группы, ионы кальция, способствует образованию креатинфосфата в мышцах и гликогена в мышцах и печени, устраняет явления дистрофии. Участвует в образовании фосфатидинхолина, улучшает липидный обмен, усвоение кислорода тканями печени.

**Показания к применению:** атеросклероз, пневмосклероз, эмфизема легких, хронические гепатиты, хроническая алкогольная интоксикация, кожные и венерические болезни (зудящие дерматозы, сифилитические аортиты), плохая переносимость сульфаниламидов, кортикостероидов и других препаратов.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**Цианокобаламин** (вит.  $B_{12}$ ), а также **кислота фолиевая** (вит.  $B_9$ ) — см. раздел "Средства, влияющие на кроветворение и процессы свертывания крови".

**Кислота аскорбиновая** (вит. С). Наиболее характерные особенности — активное восстанавливающее свойство (обусловлено водородом енольной группы при  $-\text{CON} = \text{CON}-$ ) и легкое окисление в дегидроаскорбиновую кислоту (рис. 2.9), которая легко восстанавливается цистеином и глутатионом.



**РИСУНОК 2.9** — Превращение L-аскорбиновой кислоты — L-дегидроаскорбиновой кислоты



Аскорбиновая кислота принадлежит к незаменимым компонентам пищи человека, важными источниками этого витамина являются свежие овощи и фрукты. Очень богаты аскорбиновой кислотой ягоды черной смородины, рябины, облепихи, плоды шиповника, хвоя.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь аскорбиновая кислота всасывается в кишечнике в виде дегидроаскорбиновой кислоты, которая проникает сквозь кишечную мембрану без энергетических затрат и в клетках восстанавливается в аскорбиновую кислоту за счет окисления НАДФН с участием тиоловых и дисульфидных групп.

Максимальная концентрация препарата в плазме крови при введении *per os* определяется через 4 ч. Из плазмы аскорбиновая кислота поступает во все органы, накапливаясь преимущественно в тканях с интенсивным обменом, в частности, в надпочечниках, меньше в тканях глаз, головного мозга, сердца, легких, почек, печени. В тканях аскорбиновая кислота находится как в свободном состоянии, так и в соединениях. Из организма выделяется с мочой в неизмененном состоянии (20 %), а также в виде дегидроаскорбиновой (2 %), дикетогулоновой (20 %) и щавелевой (44 %) кислот. Курение и злоупотребление алкоголем ускоряют преобразование аскорбиновой кислоты в неактивные метаболиты.

**Фармакодинамика.** Аскорбиновая кислота необходима для разнообразных биологических окислительных процессов. Она способствует оптимальному тканевому обмену, активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях, создавая с дегидроаскорбиновой кислотой систему переноса атомов водорода. При этом активируется ряд ферментов, которые имеют тиоловые и дисульфидные группы, изменяется валентность металлов.

Аскорбиновая кислота играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах в системе гемоглобин—метгемоглобин—гемоглобин. Наличие ее в эритроцитах защищает гемоглобин, препятствуя его окислению. Аскорбиновая кислота способна непосредственно восстанавливать метгемоглобин, сама при этом окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту, которая впоследствии восстанавливается под влиянием глутатиона. Благодаря этой системе метгемоглобин не накапливается в клетках.

Наряду с токоферолом аскорбиновая кислота является биоантиоксидантом, что обеспечивает стабильность клеточных мембран. Это действие связано с ее восстановительными свойствами:

а) восстанавливает окисленный токоферол, который является ловушкой для свободных радикалов (в результате они приобретают нейтральную молекулярную форму); б) разрушает пероксиды, угнетая процессы свободнорадикального окисления. Аскорбиновая кислота является фактором, необходимым для митоза. Как антиоксидант она обеспечивает восстановленное состояние SH-групп, стимулирует обмен РНК, обеспечивает образование дигидрофолиевой кислоты из фолиевой. Этим объясняется ее способность стимулировать регенерацию тканей, а также митоз клеток.

Принимает участие в формировании основного вещества соединительной ткани, уменьшение которой в сосудистой стенке приводит к геморрагическому диатезу. Поражение соединительной ткани при недостаточности витамина связано с тем, что аскорбиновая кислота принимает участие в образовании и обеспечении нормального состояния коллагена — белкового матрикса хрящей, костей, дентина зубов. В состав коллагена входит оксипролин, который образуется путем гидроксирования аминокислоты пролина при участии свободных радикалов аскорбиновой кислоты.

Влияние аскорбиновой кислоты на углеводный обмен объясняется усилением окисления глюкозы.

Аскорбиновая кислота участвует в катаболизме холестерина, синтезе кортикостероидов. При стрессах содержание ее в организме значительно снижается, особенно в надпочечниках. Этот витамин активирует синтез антител, интерферона, оказывает содействие фагоцитозу и восстанавливает функцию полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом он повышает адаптационную способность организма к неблагоприятным условиям окружающей среды — инфекции, интоксикации, переохлаждению и др.

Противоанемическое действие аскорбиновой кислоты связано с влиянием на обмен железа, а именно с восстановлением трехвалентного железа в легко всасываемое в кишечнике двухвалентное.

**Показания к применению:** цинга, гиповитаминоз, особенно в зимне-весенний период, во время интенсивной физической нагрузки, стрессов; инфекционные заболевания, геморрагический диатез, капилляротоксикоз, анемия, лучевая болезнь, длительное заживление ран, переломы костей, воспаление суставов, пародонтит, гингивит, интоксикация промышленными ядами.

**Побочные эффекты:** продолжительное применение аскорбиновой кислоты даже в терапевтических дозах может вызвать в организме значи-



тельные нарушения — возникает повреждение островков поджелудочной железы, тормозится освобождение инсулина. Избыточное образование дегидроаскорбиновой кислоты, которая превращается в щавелевую кислоту, приводит к образованию конкрементов в мочевыводящих путях и нарушению метаболизма в сосудистой стенке. Снижается проницаемость капилляров и гистогематических барьеров, вследствие чего нарушается трофика тканей. Продолжительное введение препарата приводит к ускоренной свертываемости крови и тромбообразованию, а применение в больших дозах — к выкидышам.

**Биофлавоноиды** (вит. Р). Из большой группы биофлавоноидов (рутин, кверцетин, гесперидин и др.) в медицине используют рутин (3-рамноглюкозил-3,5,7,3,4-пентаоксифлавонон) и кверцетин.

В виде гликозидов биофлавоноиды содержатся во многих растениях, особенно в плодах шиповника и цитрусовых, ягодах черной смородины, рябины, зеленых листьях чая, в цветах и листьях гречихи.

Основное нарушение в организме при недостатке витамина Р — повышение ломкости и хрупкости капилляров.

**Фармакокинетика.** Биофлавоноиды всасываются из кишечного канала умеренно, в организме подвергаются биотрансформации. Рутин превращается в гомованилиновую, оксифенилуксусную и диоксифенилуксусную кислоты, которые выводятся с мочой.

**Фармакодинамика.** Биофлавоноиды обладают антиоксидантными свойствами, защищают аскорбиновую кислоту от избыточного окисления, сохраняя ее биологическую активность. Способствуют транспорту и депонированию аскорбиновой кислоты, увеличивают ее накопление в надпочечниках, печени и других органах и одновременно замедляют выведение ее из организма. Укрепляют стенки капилляров, проявляя синергизм с аскорбиновой кислотой. Совместно с ней этот витамин тормозит активность гиалуронидазы, благодаря чему стабилизируется межклеточное вещество, снижается проницаемость стенки капилляров и уменьшается их ломкость.

Витамин тормозит окисление адреналина благодаря способности связывать ионы железа и меди, которые катализируют окисление адреналина в прочные комплексы.

Применение рутина и других флавоноидов повышает стойкость тканей при лучевых поражениях.

**Показания к применению:** заболевания, которые сопровождаются повышением проницаемости сосудов (геморрагический диатез, капилляротоксикоз, лучевая болезнь и др.), профилактика повреждения стенки капилляров, связанного с применением антикоагулянтов непрямого действия и салицилатов.

**Побочные эффекты** при применении рутина не установлены.

**Кверцетин** — гликозидный препарат рутина — проявляет свойства модулятора различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), которые влияют на свободнорадикальные процессы и отвечают за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и др. Имитирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и, прежде всего, на 5-липооксигеназу сказывается на торможении синтеза лейкотриенов LTC<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub>. Наряду с этим препарат дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие, антиоксидантные, нейромодулирующие свойства, нейропротекторный, гепатопротекторный эффект. Кверцетин снижает выработку цитотоксического супероксиданиона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень активации. Тормозит продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8), препарат способствует уменьшению объема некротизированного миокарда, регенеративным процессам в тканях миокарда, на коже, слизистых. Снижает ulcerогенный эффект нестероидных противовоспалительных средств, обладает некоторым противовоспалительным действием. У кверцетина отмечено радиопротекторное действие.

**Показания к применению:** в гранулах — в стоматологической практике, для ускорения регенерации, в комплексной фармакотерапии заболеваний пищеварительного канала и печени, для уменьшения воздействия ионизирующей радиации. Водорастворимый препарат кверцетина — корвитин используют как кардиопротекторное средство в комплексной фармакотерапии при остром нарушении коронарного кровообращения и инфаркте миокарда, для профилактики реперфузионного синдрома при хирургическом лечении больных с облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий. Липофлавоноид, содержащий кверцетин и липин и обладающий антигипоксическим, антиоксидантным, репаративным, мембраностабилизирующим действием,



назначают при ранениях и послеоперационных ранах роговицы, кератитах, воспалительных заболеваниях глаз.

**Побочные эффекты:** может вызывать явления гиперчувствительности.

**Викасол** (вит. K<sub>3</sub>) см. "Средства, влияющие на кроветворение и процессы свертывания крови".

**Биотин** играет роль в синтезе пурина, нуклеиновых кислот, белков.

**Поливитаминовые препараты** — это комплексы отдельных витаминов в сбалансированных физиологических соотношениях. Основой для комбинированного применения витаминных препаратов является взаимное усиление их эффекта (например, аскорбиновая кислота усиливает защитное влияние рутина на проницаемость стенки сосудов; фолиевая кислота — влияние цианокобаламина на кроветворение), а также уменьшение токсичности витаминов при их комбинированном применении (например, токсичность кальциферола уменьшается под влиянием ретинола).

Некоторые поливитаминовые препараты для усиления эффекта объединяют с аминокислотами, ионами металлов и микроэлементами. Таблетки "Декамевит" содержат 10 витаминов и аминокислоту метионин, таблетки "Глутамевит" — 10 витаминов, глутаминовую кислоту, медь, железо, калий и кальций.

Препарат Мульти-табс классический содержит витамины группы В и микроэлементы (известны также Мульти-табс поливитаминовый с минералами и β-каротином, Мульти-табс плюс с жирорастворимыми витаминами, Мульти-табс йодопротектор).

**Нейровитан** (октотиамин, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин), **нейрон** (тиамина мононитрат, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин) часто назначают при неврологических заболеваниях. Комбинируют препараты витаминов А и Е (аевит, аекапс), препараты витамина В<sub>1</sub> — с препаратами витамина В<sub>6</sub> или В<sub>12</sub> (мильгамма, нейрорубин, нейрорубин форте, лактаб), В<sub>6</sub> — с магнием (магневит В<sub>6</sub>, магне В<sub>6</sub>).

**Ревалид** содержит кальция пантотенат, тиамин гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид в сочетании с метионином, цистином, парааминобензойной кислотой, экстрактом проса, ростков пшеницы, дрожжами, цинком, железом).

**Три-ви** (β-каротин, кислота аскорбиновая, α-токоферола ацетат), **три-ви плюс** дополнительно к предыдущему содержат цинк, селен, медь.

**Тривит-Se-KB** (α-токоферола ацетат, β-каротин, кислота аскорбиновая, натрия селенит) также, как и другие препараты поливитаминов, рекомендуют жителям экологически неблагоприятных районов, выделяют в группу поливитаминов-антиоксидантов. Выпускаются и другие поливитаминовые комплексы, например препарат Витам, кроме витаминов группы В и микроэлементов, содержит кислоту мефенамовую, которая стабилизирует белковые ультраструктуры и клеточные мембраны, уменьшает проницаемость сосудов, отекает клеток, повышает резистентность клеток.

**Фармакодинамика.** Поливитаминовые препараты активизируют разнообразные биохимические процессы в организме, усиливают тканевое дыхание, стимулируют окислительное фосфорилирование, синтез белка, усиливают окислительно-восстановительные реакции и др. Они активизируют физическую и умственную деятельность, усиливают белковообразующую, внешнесекреторную и обезвреживающую функции печени, повышают иммунологическую реактивность и защитные свойства организма.

**Показания к применению:** полигиповитаминозы, для улучшения обмена веществ и общего состояния в преклонном возрасте, умственное и физическое истощение, в период выздоровления после тяжелых заболеваний, продолжительное лечение противомикробными средствами, лучевая болезнь, повышение адаптации организма к влиянию экстремальных факторов (неблагоприятные климатические условия, вибрация и др.), занятия спортом.

#### **Влияние витаминных препаратов на работоспособность спортсменов**

**Тиамин хлорид** (препарат витамина В<sub>1</sub>). До настоящего времени исследования, касающиеся изолированного влияния тиамин на физическую работоспособность не проводились. Анаболическое действие для этого витаминного препарата также не характерно. Однако необходимо учитывать его участие в синтезе ацетилхолина и возможность повышения тонуса скелетной мускулатуры. Кроме того, препарат обладает кардиотрофическим, нейропротекторным действием, является синергистом инсулина. В некоторых работах подтверждено его положительное влияние на слуховой и зрительный анализаторы, а следовательно, на целесообразность применения спортсменами, которые специализируются в различных видах стрельбы. Следует принять во внимание реализацию анальгетического воздействия и антиоксидантный эффект.



Близким по строению к тиамину является препарат энерион, который рекомендуют при астенических состояниях. Считаем возможным включение его в схемы назначения спортсменам перед соревнованиями.

Возможно, определенный интерес для спортсменов представляет препарат мильгамма, включающий производное тиамина — бенфотиамин, отличающийся лучшими фармакокинетическими параметрами, в первую очередь более быстрой скоростью всасывания. В настоящее время его применяют при неврологических заболеваниях. Считаем рациональным включение препарата в схемы приема спортсменами как перед соревнованиями, так и в период после них.

**Рибофлавин** (препарат витамина  $B_2$ ). Исследовали влияние дополнительного потребления рибофлавина на физическую работоспособность 14 канадских пловцов высокой квалификации с нормальным статусом для этого витамина и режимом его потребления с пищей, соответствующим рекомендуемым нормам. Обследуемые одной подгруппы на протяжении 16—20 дней принимали его в дозе 60 мг в день, тогда как для обследуемых другой подгруппы препарат заменили плацебо. Физическую работоспособность оценивали в плавательном тесте, заключающемся в шестикратном преодолении 50-метровой дистанции вольным стилем. Кроме того, в тредмильном тесте определяли максимальную аэробную мощность и вентиляционный анаэробный порог. Препарат значительно повышает остроту зрения и устойчивость к гипоксии; вместе с тем потребление рибофлавина в продолжительных тестах не повлияло ни на показатели его уровня в крови, ни на показатели физической работоспособности. Был сделан вывод, что в процессе спортивной тренировки пловцы полностью могут поддерживать свой нормальный рибофлавиновый статус без дополнительного потребления этого витамина. Кроме того, очевидно, необходимо отработать его дозировки для спортсменов, специализирующихся в стрельбе, а также в других видах спорта, с учетом антигипоксического эффекта.

Витамин  $B_2$  сам по себе не обладает анаболической активностью, а его коферментные формы — рибофлавина моноклеотид и флавионат, которые в Украине не выпускаются, — обладают. Препараты активируют ферменты, участвующие в синтезе аминокислот, липидов и углеводов. Они нормализуют течение окислительно-восстановительных процессов, холестерина обмен, усиливают синтез гемоглобина, ускоряют всасывание желе-

за, улучшают зрение. Для растущего организма эти препараты являются незаменимым ростовым фактором.

**Кислота никотиновая, ниацин** (препарат витамина PP,  $B_3$ ), вводимая в организм в довольно значительных дозах, улучшает окислительно-восстановительные реакции, сдвигая равновесие в сторону процессов восстановления. Витамин PP усиливает эффекты эндогенного инсулина с присущим ему анаболическим действием. Под его влиянием в организме увеличивается содержание серотонина. Кислота никотиновая повышает кислотность желудочного сока и его переваривающую способность, улучшая тем самым усвояемость пищи. При этом возрастает скорость перистальтики пищеварительного канала и повышается аппетит. Витамин PP входит в состав ферментных систем (никотинамидных коферментов), которые в той или иной степени принимают участие в обмене всех других витаминов, поэтому введение его значительно улучшает общий витаминный баланс организма. Кислота никотиновая может оказывать сосудорасширяющее и транквилизирующее действие (влияет на те же бензодиазепиновые рецепторы, что и транквилизаторы), обладает кардиотрофическим действием, ускоряет перистальтику.

Все изложенное, за исключением сосудорасширяющего действия, характеризует также никотинамид, поэтому как кислота никотиновая, так и никотинамид широко используются в клинической практике.

Кислота никотиновая обладает анаболическим действием, проявляющемся в дозах в несколько раз больших, чем те, которые применяются в обычной лечебной практике. Если обычно ее используют в дозах 50—300 мг·сут<sup>-1</sup>, то в целях усиления анаболизма назначают до 3—9 г·сут<sup>-1</sup>. Такие большие дозы могут оказывать значительные побочные действия, поэтому лечение никотиновой кислотой нужно проводить с осторожностью. Она обедняет организм метильными радикалами, вследствие чего может развиваться жировая дистрофия печени, нарушается функция поджелудочной железы. Для предотвращения этого одновременно с кислотой никотиновой необходимо назначать липотропные средства — метионин, витамин U, холина хлорид. Диета должна содержать достаточное количество творога. В начале лечения никотиновой кислотой сразу после введения (приема) препарата наблюдается резкое расширение сосудов кожи с покраснением, которое длится 10—20 мин после приема. Особенно сильно выражена такая реакция при



инъекционном введении. Из-за сильного расширения сосудов у лиц, склонных к гипотонии, может резко понизиться давление, поэтому после инъекции им необходимо 15—20 мин отдохнуть в положении лежа. Высокие дозы препарата приводят к гипертрофии надпочечников и значительно повышают переносимость физических нагрузок. Противопоказаниями для применения никотиновой кислоты служат язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, повышенная кислотность желудочного сока, ожирение печени. При этих заболеваниях лечение никотиновой кислотой может вызвать реакцию обострения.

Было исследовано острое влияние на энергообмен ниацина (75 мг), глицина (750 мг), их комбинации и плацебо у 86 обследуемых. Определение физической работоспособности состояло в выполнении двух велоэргометрических нагрузок с пятиминутным отдыхом между ними. Результаты показали, что применяемые вещества не влияют на физическую работоспособность.

Во время изучения острого влияния ниацина (300 мг и 1 г) как в восстановительный период, так и во время выполнения физических нагрузок обнаружено снижение содержания в плазме свободных жирных кислот, явившееся следствием мобилизации последних из адипозной ткани организма. Можно предположить, что это явление будет способствовать развитию утомления при выполнении физических нагрузок, связанных с проявлением выносливости, поскольку в этом случае использование мышечного гликогена должно происходить быстрее.

При исследовании влияния кислоты никотиновой на проявление выносливости выяснено, что при потреблении этого витамина при выполнении кратковременной мышечной работы приблизительно максимальной мощности или же длительной работы субмаксимальной интенсивности показатели физической работоспособности остаются практически неизменными. Однако после приема ниацина выполняемая нагрузка казалась для обследуемых более тяжелой и утомительной. Таким образом, несмотря на то что использование мышечного гликогена при физической нагрузке происходило интенсивнее, чем при окислении жиров, объективные показатели переносимости выполняемой мышечной работы оказались несовместимыми с субъективной оценкой.

Впоследствии было установлено, что уже после того, как запасы гликогена в мышцах истощились, физическая нагрузка может еще продолжаться с мощностью, составляющей менее 60 %

МПК, за счет утилизации свободных жирных кислот, поступающих в достаточном количестве для выполнения такой работы. Однако уменьшение содержания гликогена в мышцах при выполнении физических нагрузок и снижение поступления свободных жирных кислот под влиянием ниацина в дальнейшем снижает способность к проявлению выносливости.

**Кислота пантотеновая, кальция пантотенат** (препарат витамина B<sub>5</sub>), обладает мощным анаболическим действием, этому способствует его участие в синтезе коэнзима А. Препарат превосходит по анаболическому действию все остальные витаминные препараты. Значительно снижает основной обмен, что приводит к быстрому росту общей массы тела как результату уменьшения доли окисляемых белков, понижает уровень глюкозы в крови, что способствует выбросу соматотропного гормона, повышает синтез ацетилхолина, АТФ, повышающего тонус парасимпатической нервной системы, что способствует увеличению силы нервно-мышечного аппарата. Кальция пантотенат усиливает синтез стероидных и других гормонов и гемоглобина. Он является препаратом "экономизирующего действия", так как делает работу организма более экономичной. Препарат участвует в важнейших реакциях переноса энергии и фосфорных соединений, улучшает работу печени и способствует выведению из организма токсинов, алкоголя, ядов, лекарственных веществ. Обладает выраженными радиозащитными свойствами, выведение радиоактивных веществ из организма увеличивается в два раза, характеризуется сильным антистрессовым действием. Кальция пантотенат способствует всасыванию из кишечника ионов калия и витамина Е, что наряду с увеличением синтеза ацетилхолина играет немаловажную роль в процессе усиления мышечного сокращения.

Были обследованы 18 высокотренированных бегунов, которые выполняли работу на тредмиле в течение 2 нед. Питание и тренировочные нагрузки были одинаковыми. Ежедневно 9 обследуемых принимали по 1 г кислоты пантотеновой, тогда как 9 спортсменов контрольной группы — плацебо в условиях проведения двойного "слепого" эксперимента. Между двумя группами установлены статистически недостоверные различия в результатах бега, частоте сердечных сокращений и биохимических показателях крови, поэтому был сделан вывод, что пантотеновая кислота в фармакологических дозах не оказывает существенного влияния на физическую работоспособность человека, хотя и обладает анаболическим действием.



Кальция пантотенат рекомендуется принимать в период максимальных тренировочных нагрузок и в соревновательный период как антистрессовое средство, прежде всего лицам, для которых характерна повышенная тревожность. Седативное (успокаивающее) действие кальция пантотената усиливается при назначении его с витамином U в равных количествах.

**Пиридоксина гидрохлорид** (препарат витамина B<sub>6</sub>). При обследовании 10 тренированных добровольцев, ежедневно принимавших по 39 мг·кг<sup>-1</sup> массы тела α-кетоглутарат-пиридоксинавого комплекса в течение 30 дней, зафиксировано увеличение максимальной аэробной мощности на 6 %, а также накопление меньшего количества лактата после выполнения кратковременной высокоинтенсивной работы. В контрольной группе все показатели остались без изменений. Когда составляющие компоненты применяемого комплекса использовали в отдельности, увеличения максимальной аэробной мощности и, соответственно, менее выраженной аккумуляции лактата не наблюдалось. Эти данные свидетельствуют о синергизме или об аддитивном эффекте α-кетоглутарата с витамином B<sub>6</sub>. Вероятно, α-кетоглутаратпиридоксинный комплекс стимулирует аэробный метаболизм путем увеличения потока восстановленных эквивалентов через митохондриальную мембрану. Однако в какой степени повышает физическую работоспособность изолированный прием пиридоксина и повышает ли он ее вообще (при условии отсутствия исходного дефицита витамина B<sub>6</sub>) не известно. Считается, что анаболическим действием препараты этого витамина не обладают, но способствуют абсорбции аминокислот, их переаминированию, дезаминированию, образованию медиаторов (допамина, норадреналина, гистамина, ГОМК), проявляют гемопозитическую, кардио-, гепато- и нейтропротекторную активность, ускоряя репаративные процессы в нервной ткани. Препараты витамина B<sub>6</sub> широко применяют в клинической практике.

**Цианокобаламин** (препарат витамина B<sub>12</sub>) подобно витамину B<sub>2</sub> сам по себе не обладает анаболической активностью, но его коферментная форма — кобамамид — таковую имеет. Анаболическое действие его связано с усилением процессов клеточного деления и проявляется особенно сильно по отношению к быстроделющимся клеткам, таковыми, например, как клетки костного ядра. Фармакологические эффекты кобамамида во многом связаны с наличием в его молекуле лабильных

метильных групп, способных участвовать в синтетических процессах, усиливать распад холестерина и мобилизацию жира. Препарат стимулирует эритропоэз, способствует образованию соединений, содержащих сульфгидрильные группы, таких, как метионин (гепато- и нейтропротектор), глутатион (обеспечивает целостность мембраны эритроцитов и адаптацию организма) и ряда других. Известно его иммуномодулирующее действие.

Под влиянием кобамамида в организме активизируются процессы синтеза холина и эндогенного карнитина. Анаболическое действие препарата у детей проявляется сильнее, чем у взрослых, и выражается в более быстром росте и более быстрой прибавке массы тела.

В течение 7 недель у 51 юноши исследовали влияние витамина B<sub>12</sub> на физическую работоспособность в беге на дистанции 800 м и в Гарвардском степ-тесте. Обследуемые экспериментальной группы ежедневно получали капсулу, содержащую 50 мг препарата витамина B<sub>12</sub>. Обе группы — экспериментальную и контрольную — подбирали с учетом результатов предварительного тестирования в беге на 800 м. Пока проводился эксперимент (49 дней), обе группы тренировались по одинаковой программе.

После завершения эксперимента достоверных изменений в показателях степ-теста обнаружить не удалось, однако у обследованных обеих групп значительно улучшились результаты в беге на 800 м.

В результате исследования влияния введения витамина B<sub>12</sub> на аэробную мощность и физическую работоспособность не удалось выявить каких-либо существенных различий между испытуемыми контрольной и опытной групп. Таким образом, препараты этого витамина, очевидно, не проявляют эргогенного действия.

В медицине кобамамид используется для лечения различного рода анемий, болезней печени, желудка и кишечника. Следует особо отметить, что его анаболическое действие реализуется посредством взаимодействия с фолиевой кислотой, поэтому одновременно с кобамамидом необходимо назначать кислоту фолиевую в таблетках по 0,001 г. Побочных эффектов при приеме кобамамида, как правило, не бывает, лишь изредка при использовании больших доз встречаются аллергия и нерезкие нарушения ночного сна, которые быстро проходят после отмены препарата или уменьшения его дозы.

Коферментная форма витамина B<sub>12</sub> (цианокобаламина) применяется при состояниях, сопровождающихся интенсивной нагрузкой на сердечную



мышцу, связанной с физическим напряжением, болями в области печени. Рекомендуется в качестве анаболизирующего средства, способствующего увеличению массы скелетных мышц при интенсивных физических нагрузках, улучшению скоростно-силовых показателей и ускорению восстановления. В период интенсивных и объемных тренировок назначают 1,5—2 таблетки (по 0,001 г) внутрь дважды в день (после завтрака и обеда) в течение 25—30 дней. Повторный курс может проводиться через 1,5—2 мес. Целесообразно сочетать применение кобамамида с приемом карнитина. Один из видов упомянутого ранее препарата мильгаммы, кроме бенфотиамина и пиридоксина, содержит также цианокобаламин.

**Препараты кислоты фолиевой и биотина.** Исследования влияния кислоты фолиевой или биотина в отдельности на физическую работоспособность, подтвержденные контрольными опытами, до настоящего времени не проводились. Нет данных и о возможном анаболическом действии препаратов этих витаминов.

**Карнитина хлорид** (препарат витамина В<sub>12</sub>) — одно из теоретически обоснованных для применения спортсменами средств, рассчитанных на повышение их работоспособности. Популярность среди спортсменов этот препарат приобрел после появления книги Роберта Хааса “Питаться для достижения успеха”, в которой карнитин преподносится как эффективное эргогенное средство.

Механизм действия этого биологически активного вещества, содержащегося в клетках организма, заключается в окислении высших жирных кислот, внутриклеточном транспорте, освобождении от ацильных групп, метаболизме аминокислот, стабилизации клеточных мембран. Карнитин присутствует в большинстве клеток организма, в том числе и в мышечных волокнах, в которых основная его функция заключается в обеспечении транспорта жирных кислот в митохондрии для окисления. Результатом этого окисления является освобождение энергии, используемой для ресинтеза АТФ. Карнитин входит в состав многих диетических добавок к пище, рекомендуемых для приема спортсменам. Он также выпускается фирмой “Sigma-tau” (Италия) в виде водного раствора во флаконах (1 г в 10 мл).

Описаны врожденные и приобретенные формы недостаточности карнитина в организме человека. Как лекарственный препарат он используется для лечения болезней сердца, печени, почек, сахарного диабета, тиреотоксикоза, неврастении, нарушения микроциркуляции, в качестве негор-

монального анаболического средства — для лечения детей с дефицитом массы тела. У взрослых применяется при хронических гастритах с пониженной кислотностью. Является также ценным средством для похудения, так как “сжигает” жировую ткань, не затрагивая мышечную.

Теоретически карнитин может представлять интерес для спорта, потому что он способен повысить окисление жирных кислот и тем самым способствовать сохранению запасов мышечного гликогена. Один из механизмов положительного влияния его на физическую работоспособность также состоит в потенцирующем окислении свободных жирных кислот. Исходя из изложенного можно сделать вывод, что эффективность карнитина должна проявляться лишь при выполнении продолжительных физических нагрузок, требующих проявления выносливости, при которых сохранение запасов мышечного гликогена будет способствовать оптимальному использованию энергетического “топлива” на заключительных этапах выполнения упражнения.

К сожалению, карнитин как эргогенное средство до настоящего времени еще не привлек к себе в достаточной степени внимания исследователей. Установлено, что выполнение физических упражнений сопровождается повышением содержания карнитина в крови. Если содержание его в мышцах снижается, это нарушает метаболизм жиров; однако, согласно имеющимся научным данным, источником карнитина, обеспечивающим повышение его уровня в крови, является не мышечная ткань, а печень.

В одном из исследований итальянских ученых обследуемые ежедневно на протяжении 2 нед употребляли по 4 г карнитина и тренировались в спортивной ходьбе на длинные дистанции с последующим выполнением лабораторных тестов на тредмиле. Совсем неожиданно в этом эксперименте обнаружилось незначительное, но статистически значимое повышение МПК под влиянием карнитина. Вместе с тем карнитин не способствовал увеличению эффективности утилизации жирных кислот в качестве энергетического источника во время двухчасовой спортивной ходьбы на уровне 65 % МПК. Он не повлиял и на продукцию лактата при выполнении анаэробной физической нагрузки. Эти эффекты свидетельствуют о том, что карнитин не способствует сохранению запасов гликогена в мышцах.

В двух сообщениях из Адельфийского университета (Нью-Йорк) приводится вывод, что карнитин не может быть отнесен к эргогенным



средствам. К такому заключению пришли на основании результатов обследования 10 физически здоровых лиц, которые ежедневно на протяжении 28 дней получали по 500 мг этого препарата. В одном из исследований использовали беговой тест на тредмиле до отказа, а также определяли ряд физиологических показателей. Согласно полученным данным, применение карнитина не повлияло ни на показатели работоспособности в беговом тесте, ни на какой-либо другой из изучаемых физиологических показателей, включающих МПК, ЧСС, порог анаэробного обмена и уровень лактата в крови.

В другой серии исследований использовали велоэргометрическое тестирование, чтобы определить максимальный объем работы, который обследуемые способны были выполнить в течение 60 мин. И в этом случае оказалось, что карнитин не повлиял ни на работоспособность, ни на потребление кислорода и частоту сердечных сокращений, ни на эффективность использования жиров в качестве источника энергии.

Вместе с тем, по другим данным, препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, способствует накоплению гликогена и креатинфосфата, улучшает дыхание митохондрий клеток мышц, влияет как антигипоксанта и анаболика нестероидного происхождения. Курс приема препарата по 4 г в день циклом 20—30 дней повышает общую и специальную работоспособность у спортсменов, тренирующихся на развитие выносливости (5000 и 10 000 м в легкоатлетическом беге, плавании, конькобежном и лыжном спорте), способствует ускорению восстановительных процессов. В скоростно-силовых видах спорта стимулирует рост мышц при приеме в дозе 1,5 г на 70 кг массы тела (1,5 ч. ложки 20 %-го раствора) 2 раза в день за 20 мин до завтрака и обеда.

Эффективен карнитина хлорид также и в игровых видах спорта (футбол, баскетбол, хоккей на траве) в связи со значительным анаболическим действием, хотя оно и менее выражено, чем у кальция пантотената. Карнитин снижает основной обмен, вследствие чего замедляется распад белковых и углеводных молекул. Препарат вызывает состояние легкого торможения в ЦНС, повышает секрецию пищеварительных соков — желудочного и кишечного, а также усиливает их переваривающее действие, в результате чего улучшается усвоение пищи. Способность карнитина хлорида “сжигать” жировую ткань используется для снижения избыточной массы тела и “подсушивания” мускулатуры. Он способствует лик-

видации посленагрузочного ацидоза и, как следствие, восстановлению работоспособности после длительных истощающих физических нагрузок, повышает запасы гликогена в печени и в мышцах, способствует более экономному его использованию. С точки зрения Р. Д. Сейфуллы (1999), карнитина хлорид поддерживает энергетический метаболизм (особенно в анаэробно-аэробной и аэробной зонах производительности); по мнению же М. Бреннимана (1999), гипотеза, согласно которой применение карнитина благоприятствует утилизации жиров и тем самым способствует проявлению аэробной выносливости, не подтверждена экспериментально.

Ограниченное количество представленных в научной литературе данных не позволяет с уверенностью утверждать, что карнитин может быть использован в качестве эффективного эргогенного средства. Однако считается, что необходимо проведение большего количества экспериментов в этом направлении, в частности в таких условиях выполнения физических нагрузок, при которых запасы гликогена в мышцах имеют решающее значение для проявления работоспособности.

Поскольку по поводу благоприятного влияния карнитина на физическую работоспособность научных данных все-таки недостаточно, то нет и оснований для рекомендаций по его применению спортсменами. Так как использование карнитина в спорте не запрещено, его можно будет рассматривать и рекомендовать спортсменам как физиологическую субстанцию, способную повысить физическую работоспособность лишь в том случае, когда будут получены убедительные доказательства его эффективности.

Ученые, проводившие описанные исследования, не сообщали о каком-либо риске или проблемах, связанных с применявшимися дозами карнитина. Однако при этом изучали эффекты L-карнитина, но не D-карнитина или же DL-карнитина. Последние две формы обладают более высокой токсичностью, что подтверждается отдельными случаями плохой переносимости этих препаратов бегунами на длинные дистанции.

Принятие спортсменом решения о целесообразности использования карнитина как эргогенного средства сопоставимо с принятием решения о целесообразности применения кофеина. Если спортсмену предстоит соревновательная нагрузка, при которой сохранение запасов мышечного гликогена может оказать благоприятное влияние на спортивную работоспособность, как, например, в марафоне, при желании он может проверить



теорию карнитиновой поддержки. Желательно начать с меньшей дозы, а именно, с 500 мг в день, причем следует применять только L-карнитин. Если нет возможности произвести анализ крови и мышечную биопсию, единственным показателем, по которому можно судить об эффективности карнитина, будет время преодоления дистанции и, в частности, — нескольких последних километров. При этом желательно проанализировать свое самочувствие. Но не следует забывать и о плацебо-эффекте. Спортсмен может быстрее преодолеть дистанцию и хорошо себя чувствовать, если он будет думать, что так и должно быть. Этого можно избежать, если не знать, что применяется: карнитин или плацебо, полученные спортсменом, например, от своего товарища или тренера.

Если спортсмен решил испытать на себе влияние карнитина, эксперимент следует проводить до соревнований. Целесообразно включить в схемы подготовки спортсменов отечественный препарат кардонат ("Сперко Украина"), который, кроме L-карнитина, содержит кобамамид, пиридоксальфосфат.

Результаты изучения влияния высоких доз витамина С на физическую работоспособность очень противоречивы. В течение четырех последних десятилетий многие ученые пытались это выяснить и часто для критериев оценки использовали показатели аэробной мощности, концентрацию лактата в крови и ЧСС после выполнения велоэргометрической нагрузки или бега на тредмиле. О воздействии этого витамина на физическую работоспособность судили по результатам в спортивных соревнованиях. Анализ же исходного статуса витамина С у обследуемых или же учет его потребления не всегда был последовательным. Возможно, следует помнить о наличии у этого препарата как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств. В ранних работах, проведенных без должной организации контрольных исследований или же без статистического анализа полученных данных, часто отмечали положительный эффект витамина С. В большинстве последних исследований, объективно контролируемых двойным "слепым" опытом с применением плацебо, повышение физической работоспособности под влиянием этого витамина не было подтверждено.

В некоторых сообщениях отмечалось положительное влияние витамина С в условиях высоких температур. Эти данные могут быть учтены спортсменами, тренирующимися и соревнующимися в условиях жаркого климата.

**Витамин U** (метилметионинсульфония гидрохлорид) является производным метионина — незаменимой аминокислоты, поэтому может рассматриваться не только как витамин, но и как кристаллическая аминокислота. Витамин U улучшает пищеварение, нормализует кислотообразующую функцию желудка: повышенная кислотность снижается, а пониженная — повышается. Ценным свойством его является наличие лабильных метильных групп, способных легко включаться в обмен, за счет чего достигаются жиромобилизующий и липолитический эффекты, снижается уровень холестерина в крови. В последнее время появились данные об эффективности препарата при эндогенных депрессиях, не поддающихся лечению психотропными средствами. Витамин U может быть рекомендован в качестве легкого анаболического средства для лиц с расстройствами деятельности пищеварительного канала, с ухудшением настроения и для предупреждения ожирения печени при использовании препаратов типа инсулина и никотиновой кислоты на фоне высококалорийной диеты.

**α-Токоферола ацетат** (препарат витамина E). Несмотря на то что еще не все функции этого витамина определены, результаты многочисленных исследований свидетельствуют об его активном участии в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантных свойствах. Он повышает активность большинства ферментов, в частности креатинфосфокиназы. Благодаря этим функциям токоферол способен увеличить экономичность энергетического метаболизма и стать стабилизатором мембранных структур в клетке, предотвращая окисление ненасыщенных жирных кислот в мембранах. Обе эти функции очень важны для поддержания здоровья и физической работоспособности.

Несколько сообщений посвящено использованию витамина E как средства, способствующего энергопродукции, особенно в связи с выполнением длительных физических нагрузок, но все представленные данные носят противоречивый характер. Имеются данные о выраженном влиянии на физическую работоспособность витамина E, содержащегося в зернах пшеницы, однако достоверность этого благоприятного эффекта сомнительна, поскольку указанное исследование проводилось без должного экспериментального контроля. В последние годы было поставлено несколько корректных в отношении организации экспериментального контроля опытов, показавших, что применение витамина E не влияет на



физическую работоспособность. Характерно, что в основном эти исследования были проведены с пловцами. Работали с двумя экспериментальными группами, каждую из которых составили 15 юношей приблизительно одного возраста, с одинаковой массой тела и имевших равные результаты в плавании на дистанции 400 м. Одна группа ежедневно принимала по 400 мг  $\alpha$ -токоферола ацетат, а другая — плацебо. Результаты шестинедельного исследования, включавшего тестирование в плавательных нагрузках и определение других показателей, характеризующих уровень проявления физических возможностей, выявили существенные изменения в исследуемых показателях. Однако эти изменения явились результатом тренировки, поскольку между обеими группами таких достоверных различий обнаружить не удалось. В последующем эксперименте, проведенном теми же исследователями с участием 15 пловцов, получены данные, аналогичные предыдущим.

При изучении влияния 1200 МЕ  $\alpha$ -токоферола ацетата на физическую работоспособность пловцов, несмотря на значительные тренировочные нагрузки, ни в одной из групп не удалось обнаружить улучшения показателей аэробной мощности или мышечной силы после применения витамина Е. Поэтому был сделан вывод, что этот препарат не способствует повышению физической работоспособности хорошо тренированных спортсменов или же их толерантности к тренировочным нагрузкам. После применения витамина Е ежедневно в дозе 1200 МЕ в течение 50 дней не обнаружено существенных различий в показателях аэробной мощности.

В течение 6 мес 48 хорошо тренированных пловцов (разделенных на контрольную и экспериментальную группы) ежедневно получали соответственно по 900 МЕ  $\alpha$ -токоферол ацетата и плацебо. Показатели выносливости в плавательном тесте определяли в начале эксперимента и через 1, 2, 5 и 6 мес применения витаминного подкрепления. На протяжении всего этого периода различий в показателях выносливости пловцов экспериментальной и контрольной групп обнаружить не удалось. В других исследованиях показатели выносливости в плавании также достоверно не изменились.

В связи с антиоксидантными свойствами витамина Е следует указать на хорошо известный факт увеличения в плазме крови содержания мышечных ферментов при напряженных физических нагрузках, что свидетельствует о происходящих в мышечных волокнах повреждениях. В двух

работах, проведенных с использованием двойного "слепого" метода, был сделан вывод, что потребление испытуемыми как 300, так и 800 мг витамина Е не влияет на степень повреждения мышечных волокон после выполнения физической нагрузки, связанной с проявлением выносливости, однако способствует снижению интенсивности эндогенного ПОЛ.

В противоположность приведенным результатам исследований, выполненных на высоте, соответствующей уровню моря, в отдельных работах было показано, что применение витамина Е оказывает благоприятное влияние на физическую работоспособность (максимальную аэробную мощность) и частично проявляет защитное воздействие на клеточные мембраны при выполнении физических нагрузок на значительных высотах. Возможно, рациональным можно считать применение препарата "Антиоксикабс" (мискептерикапс), состоящего из кислоты аскорбиновой,  $\beta$ -каротина, токоферола.

**Викасол** (препарат витамина К, который является производным нафтохинона). Долгое время витамин К использовали только в качестве средства, повышающего свертываемость крови за счет усиления образования протромбина в печени. В последние годы было обнаружено его анаболическое действие: усиление синтеза белка в печени и в мышцах, заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки и ранозаживляющее свойство. Под влиянием этого витамина усиливается синтез коллагена, что придает прочность связкам и коже, он в значительной степени усиливает функциональную активность мышечной ткани. В результате применения витамина К повышается активность эозинофильных клеток гипофиза, секретирующих соматотропный гормон, в ряде случаев наблюдается увеличение числа гормонпродуцирующих клеток. Он в значительной степени улучшает биоэнергетику, повышая окислительное фосфорилирование, синтез АТФ и креатинфосфата (КФ) в мышцах. Водорастворимый препарат витамина К выпускается под названием "Викасол". Длительное непрерывное применение препарата нежелательно из-за чрезмерного повышения свертываемости крови. По этой же причине во время лечения викасолом необходимо контролировать время свертывания крови, чтобы не возникла опасность образования тромбов в сосудах.

Витамины А, D и К, так же, как и витамины Е и С, обладают антиоксидантными свойствами, однако до настоящего времени пока еще нет убедительных доказательств, что отдельно взятые



жирорастворимые витамины А, D и К играют важную роль в проявлении физической работоспособности.

Таким образом, к настоящему времени изучено влияние на физическую работоспособность почти всех витаминов. В большинстве хорошо контролируемых исследований показано, что витамины при отсутствии их дефицита в организме достоверно не повышают работоспособность. При недостатке витаминов (гиповитаминозе), который, в частности, может возникнуть при тяжелых нагрузках в связи с их усиленной потребностью, положительный эффект данных средств становится заметнее. Исключение из общего правила составляет лишь витамин В<sub>15</sub> (пангамовая кислота). Однако эта точка зрения подтверждается не всеми исследователями: имеются данные, что высокие дозы витамина В<sub>15</sub> также не оказывают выраженного влияния на показатели физической работоспособности спортсменов.

**Поливитаминовые препараты.** Эргогенная эффективность этих препаратов зависит от многих факторов: состава поливитаминовых комплексов, периода подготовки, времени года, интенсивности физических нагрузок и их характера, характера питания, возраста и пола спортсмена и т. д. Поэтому мы позволим себе не согласиться с довольно широко распространенной точкой зрения, в соответствии с которой при полноценном питании дополнительный прием поливитаминовых препаратов не влияет на физическую работоспособность. Витаминный комплекс "Алвитил" (производства компании "Солвей Фарма"), в состав которого входят витамины А, D, E, C, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, РР, В<sub>12</sub>, кальция пантотенат, кислота фолиевая и биотин, при курсовом назначении повышает физическую работоспособность как начинающих, так и квалифицированных спортсменов, что позволяет им продолжить бег на тредмиле до отказа дольше по сравнению с контрольной группой. Другой витаминный комплекс — "Джеритон", в состав которого входят экстракт корейского женьшеня, витамины E, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, C, D<sub>3</sub>, никотинамид, β-каротин, кальция пантотенат, кислота фолиевая, цинка сульфат гептагидрат, селен, при приеме по 1 капсуле 1 раз в день после еды в первой половине дня, начиная с 6—7-го дня приема способствовал улучшению общего самочувствия спортсменов, а на 30-й день приема — ускорял процессы восстановления после напряженной мышечной деятельности. Эти эффекты исследователи связывают с оптимальной формулой ингредиентов препаратов.

Очевидно, что если изолированное применение препаратов большинства витаминов в отсутствие соответствующего гиповитаминоза не выявляет значительных эргогенных эффектов, поливитаминовые комплексы, а также комплексы витаминов с минералами, аминокислотами, адаптогенами растительного происхождения и другими веществами в определенных ситуациях могут быть достаточно эффективными. Самым оптимальным следует признать создание сбалансированных комплексов различных витаминов для обеспечения определенных видов деятельности. В любом случае прием поливитаминовых препаратов в период интенсивных тренировочных занятий весьма желателен. Для рационального фармакологического обеспечения тренировочного процесса можно использовать практически любые поливитаминовые комплексы, имеющиеся в аптеке. Следует отметить, что все отечественные и зарубежные поливитаминовые препараты, такие, как квадевит, супрадин, олиговит, биовитал, витрум, юникап, джунгли с минералами, милтриум и другие, содержат не только сбалансированный набор витаминов, но и пропорциональное количество микроэлементов. При интенсивной физической нагрузке их назначают по 1—2 таблетки (драже) в сутки, если иное не оговорено в инструкции по клиническому применению. Курс приема составляет 3—4 нед с последующей заменой одного поливитаминового комплекса другим. Представляется рациональным обращать внимание на отечественные препараты, в частности витамин, содержащий комплекс витаминов группы В с минералами.

При назначении витаминных препаратов в качестве лекарственных средств их дозы зачастую во много раз превосходят физиологическую потребность (особенно в практике спорта), что может привести к осложнениям или нежелательным побочным реакциям.

Предпочтение следует отдавать лекарственным формам в виде драже, когда витамины наложены друг на друга. В результате применения дражированных форм все витамины всасываются по очереди и, кроме того, каждый витамин всасывается в определенном отделе желудочно-кишечного тракта по мере продвижения драже. Это необходимо потому, что многие витамины нейтрализуют друг друга или конкурируют в месте всасывания. Например, витамин В<sub>12</sub> обладает свойством разрушать все остальные витамины группы В и т. д. Поэтому можно понять, почему поливитаминовые порошки и таблетки, где ви-



тамины просто смешаны, не оказывают такого сильного действия, как драже, где витамины наложены друг на друга.

Среди возможных механизмов нежелательных эффектов витаминотерапии в первую очередь отмечают изменения межвитаминных взаимоотношений, приводящие к нарушению обмена отдельных витаминов, что может быть обусловлено:

- взаимодействием витаминов друг с другом при всасывании, транспорте, связывании и выделении из организма;
- участием витаминов или их производных в процессах, замыкающихся на общих субстратах или кофакторах;
- участием одного из витаминов в метаболизме другого.

Так, отмечено, что взаимодействие тиамин и кислоты пантотеновой при одновременном их поступлении в организм животного осуществляется через физиологические и биохимические механизмы. Ведущим биохимическим механизмом, обуславливающим их синергическое действие, считают сопряженное использование коферментных форм обоих витаминов при построении мультиферментных комплексов дегидрогеназ  $\alpha$ -кетокислот. Взаимодействие указанных витаминов в организме возможно и через тиолдисульфидные превращения. Сочетанное введение тиамин и кислоты пантотеновой ввиду их синергического действия предпочтительнее, чем применение одного тиамин в случаях, когда необходимо повысить уровень витамина  $B_1$  или стимулировать окисление пировиноградной кислоты в тканях.

Сегодня считается доказанным, что между тиамин и пиридоксин существуют антагонистические отношения, обусловленные единством ассимиляции обоих витаминов, подвергающихся предварительному фосфорилированию. С помощью гистохимических исследований выявлено, что авитаминоз  $B_6$  сопровождается повышением активности тиаминдифосфатсодержащего фермента  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы.

Антагонизм между витаминами  $B_1$  и  $B_6$  может осуществляться:

- путем конкуренции на уровне общих субстратов ферментативных реакций;
- конкуренцией за АТФ на уровне киназ, образующих из обоих витаминов соответствующие коферменты путем фосфорилирования;
- образованием из пиримидинового компонента тиамин токсопиримидин-структурного аналога и антагониста витамина  $B_1$ .

Известны как антагонистические, так и синергические отношения между тиамин и кислотой никотиновой. Применение несбалансированных доз этих витаминов выявило существование между ними конкурентных соотношений. Например, многочисленные наблюдения за больными свидетельствуют о том, что длительное введение больших доз тиамин при бери-бери может вызвать симптомы пеллагры. С другой стороны, лечение пеллагры массивными дозами витамина PP может привести к недостаточности витамина  $B_1$ .

Синергизм в действии обоих витаминов проявляется в необходимости их сочетанного присутствия в ряде полиферментных комплексов, синхронном изменении их концентрации в отдельных тканях и, наконец, в выведении нуклеотидподобного вещества, содержащего одновременно никотинамиддифосфат и тиаминдифосфат.

Избыточное введение того или иного витамина может вызвать нарушение равновесия и сыграть роль антивитамина, поэтому при недостаточном обеспечении организма спортсмена витаминами целесообразно использовать поливитаминные препараты, содержащие физиологически сбалансированные количества водо- и жирорастворимых витаминов (декамевит, квадевит, ундевит и др.).

Наконец, нужно помнить, что в целом витамины являются вспомогательными средствами повышения работоспособности и должны использоваться в дополнение к более эффективным препаратам.

**Антивитамины.** Возможным экзогенным фактором гиповитаминоза являются поступления антивитаминов, к ним принадлежат разные по характеру действия факторы.

Первую группу составляют **антиметаболиты** — соединения, которые являются химическими аналогами витаминов (в молекуле любая важная химическая группа замещена на неактивный радикал). Типичным антивитамином является **окситиамин** — неактивный аналог тиамин. В медицине применяют некоторые лечебные средства, механизм действия которых связан с их антивитаминными свойствами (**неодикумарин** — антагонист рибофлавина, **гидразид изоникотиновой кислоты** — пиридоксина и кислоты никотиновой).

Ко второй группе антивитаминных факторов относятся **специфические инактиваторы витаминов** (например, **аскорбиназа**, **тиаминаза**) или вещества, которые ограничивают их действие в организме (например, белок **авидин** образует комплекс с биотином, в котором биотин теряет витаминную активность).



### Виды витаминной терапии

**Заместительная витаминотерапия** предусматривает введение витаминного препарата в случае определенного гипо- или авитаминоза (например, больным пеллагрой — кислоты никотиновой, цингой — кислоты аскорбиновой), а также применение витаминных препаратов при латентной витаминной недостаточности. Такая витаминотерапия должна быть поливитаминной, а количественные соотношения витаминов — отвечать среднесуточной потребности.

**Патогенетическая витаминотерапия** — назначение витаминных препаратов при заболеваниях, в патогенезе которых существенное значение имеет относительная недостаточность определенного витамина. Например, препараты тиамин назначают больным с сердечной недостаточностью, когда в миокарде нарушаются процессы углеводного обмена и наблюдается накопление недоокисленных продуктов, продуктов метаболизма сахаридов. В этих условиях обогащение тканей коферментами, которые принимают участие в углеводном обмене, в определенной степени восполняет относительный их недостаток. Для этого вводят тиамин как кофермент углеводного обмена или кокарбоксылазу (коферментную форму тиамин).

**Фармакодинамическую витаминотерапию** применяют при заболеваниях, которые не принадлежат к гипо- или авитаминозам. При этом используют не специфические витаминные биохимические свойства данного вещества, а другие, не связанные с витаминной природой. Очень широко как фармакодинамическое средство применяют кислоту никотиновую. Она, с одной стороны, является типичным витаминным препаратом, который вводят больным пеллагрой и сахарным диабетом для стимуляции образования НАД и НАДФ, а с другой — ей присущи эффекты, не связанные с витаминной функцией, например, кислота никотиновая эффективно расширяет сосуды. Этот фармакологический эффект используют для снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью.

Особенностью фармакодинамической терапии является дозирование витаминных препаратов: дозы превышают суточную потребность человека в десятки и сотни раз. Например, суточная потребность кислоты никотиновой для взрослого человека составляет 20 мг. В высоких нефизиологических дозах, которые превышают суточную потребность в 100 или 1000 раз, она угнетает синтез холестерина, и этот эффект используют при гиперхолестеремии для лечения больных атеросклерозом.

### Формы выпуска препаратов

*Thiaini chloridum* — ампулы по 1 мл 2,5 и 5 %-го раствора; порошки, таблетки по 0,005—0,01 г

*Cocarbonylasum* — ампулы по 0,05 г сухого вещества в комплекте с растворителем; порошки, таблетки по 0,01 г; 0,01 %-й раствор — глазные капли

*Riboflavinum* — ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

*Calcii pantothenas* — таблетки по 0,01 г; ампулы по 1 мл 20 %-го раствора

*Acidum folicum* — порошки, таблетки по 0,0012 г

*Acidum nicotinicum* — порошки, таблетки по 0,05 г; ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

*Nicotinamidum* — порошки по 0,015 г; таблетки по 0,005; 0,015 и 0,025 г; ампулы по 1 мл 1 %-го раствора и 2 мл 2,5 %-го раствора

*Pyridoxini hydrochloridum* — порошки, таблетки по 0,002; 0,01 г; ампулы по 1 мл 1 %-го и 5 %-го раствора

*Cyanocobalaminum* — ампулы по 1 мл (30; 100; 200 и 500 мкг) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида

*Acidum ascorbinicum* — порошки, таблетки по 0,05 и 0,1 г; по 0,25 г для детей; по 0,02 г вместе с глюкозой; комплексные таблетки "Аскорутин"; ампулы по 1 и 2 мл 10 %-го раствора и по 1; 2 и 5 мл 10 %-го раствора

*Rutinum* — порошки, таблетки по 0,02 г

*Ascorutinum* — таблетки

*Retinoli acetat* — капсулы по 0,2 г 0,568 или 5,68 %-го раствора (3 300; 5 000; 33 000 МЕ); 3,44 и 8,6 %-го раствора (в 1 мл — 100 000 и 250 000 МЕ; в 1 капле — 5 000 и 12 500 МЕ соответственно) в ампулах по 1 мл, что содержит 25 000; 50 000 и 100 000 МК

*Ergocalciferolum* — драже по 0,0125 мг (500 МЕ); флаконы по 10 мл 0,0625 %-го (в 1 мл — 25 000 МЕ) и 0,125 % (в 1 мл — 50 000 МЕ) масляного раствора (1 капля содержит соответственно 625 и 1250 МЕ); флаконы по 5 мл 0,5 %-го спиртового раствора (в 1 мл — 200 000 МЕ)

*Tocopheroli acetat* — флаконы по 20 мл 5; 10; 30 %-го раствора в масле; ампулы по 1 мл 5; 10 и 30 %-го масляного раствора

*Aevitum* — капсулы по 0,2 г (0,035 г ретинола ацетата и 0,1 г токоферола ацетата)

*Decamevitum* — таблетки

*Fructus Sorbi* — упаковка 100 г. В виде настоя или чая (1 ч. ложка на стакан кипятка) по 1/2 стакана 1—3 раза в день

*Fructus Rosae* — плоды в коробке по 100 г; сироп витаминный (в 1 мл 0,004 г аскорбиновой



кислоты) во флаконах по 250 мл. В виде настоя (10,0:200,0). Внутрь 2 раза в день по 1/4—1/2 стакана для взрослых, по 1/8—1/4 стакана для детей; для профилактики в виде витаминного сиропа по 1 ч. ложке 2 раза в день (сироп надо запивать водой); для лечения — 2—3 раза в день

## ПРЕПАРАТЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Минеральные вещества, наряду с белками, углеводами, жирами и витаминами, являются жизненно важными компонентами пищи человека, необходимыми для построения химических структур живых тканей и осуществления биохимических и физиологических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма. В состав организма входит большое количество минеральных элементов, причем одни из них (кальций, фосфор, калий, натрий, железо, магний, хлор и сера) содержатся в большом количестве и поэтому называются макроэлементами, а другие (цинк, медь, хром, марганец, кобальт, фтор, никель и др.) — в малых количествах, поэтому их относят к микроэлементам.

Согласно современным представлениям, большинство случаев нарушения обмена макро- и микроэлементов у спортсменов можно отнести к разряду профессиональных или профессионально обусловленных, т. е. связанных с повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками на организм.

Известно, что многие спортсмены при подготовке к соревнованиям, особенно в циклических видах спорта, часто обследуются в специализированных клиниках на предмет выявления дисбалансов микронутриентов с последующей целенаправленной коррекцией отклонений по специально разрабатываемым программам. Так, в США услугами только одной из компаний, выполняющих анализы волос, крови и мочи на содержание макро- и микроэлементов, пользуются более 50 чемпионов и призеров Олимпийских игр. Согласно сообщениям прессы, футболисты ФК "Байер" (Германия) и других клубов регулярно проходят обследование по оценке элементного статуса.

Многие микроэлементы играют ключевую роль в энергетическом обмене, и во время напряженной физической активности степень его в скелетной мышце может увеличиваться в 20—100 раз. Несмотря на то, что адекватный витамин-

ный и минеральный статус является существенным для сохранения здоровья, крайние состояния дефицита могут проявиться только тогда, когда метаболический обмен достаточно высок. Длительная физическая нагрузка, выполняемая регулярно, может обусловить повышенную потерю микроэлементов или ускорение обмена веществ, что требует увеличения поступления микроэлементов. Повышенное потребление пищи приведет к повышению содержания микроэлементов, но спортсмены, выполняющие тяжелые тренировки, должны обязательно дополнительно принимать железо, кальций и витамины антиоксидантного действия.

Установлено, что спортсменам для сохранения спортивной формы и работоспособности необходимо достаточное снабжение организма такими микроэлементами, как магний, цинк и медь. Потребность в микроэлементах может быть увеличена при значительной их потере в составе пота и мочи при интенсивной физической нагрузке, а также при сбрасывании массы. Алиментарное поступление микроэлементов достаточно для большинства спортсменов. Избыток их при дополнительном потреблении микроэлементов может вызвать нарушения здоровья: при поступлении магния больше  $500 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$  возможны нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отрицательное влияние на обмен фосфора. Избыток цинка может угнетать усвоение меди в ЖКТ и вызвать ее дефицит; цинк в большом количестве ( $> 160 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ ) снижает содержание холестерина ЛПВП. Дополнительное поступление этого элемента не должно превышать  $15 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ . Токсическое действие меди возможно при приеме более  $20 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ , при приеме 10—15 мг неорганической меди могут возникнуть рвота, понос, а при большой дозе — гемолиз. Увеличение потребления микроэлементов не оказывает влияние на производительность, если в рационе спортсменов присутствует достаточное количество необходимых веществ.

Установлено, что прием велосипедистами препарата "PhosFuel", содержащего в одной капсуле 1,0 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,204 г  $\text{KHCO}_3$  и 12,5 мг L-карнозина, не влиял на кислотно-основное состояние при интенсивной анаэробной нагрузке и не улучшал работоспособности при повторении усилия. Однако прием препарата в восстановительный период повышал содержание 2,3-дифосфоглицерата и отношение его содержания к содержанию гемоглобина, но лишь у лиц тренированных, улучшая восстановление сил.



Изучение соответствия рациона у женщин-гребцов во время спринтерской фазы соревновательного периода показало, что в среднем потребление углеводов было меньше оптимального уровня, поступление белков — достаточным, но потребление жира было выше рекомендованного. У большинства обследуемых количество потребляемых микроэлементов и витаминов (Mg, Fe, P, витамины A, C, B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, PP) соответствовало нормам, однако количество кальция, цинка, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> достигало у многих лишь 2/3 нормы. Пища, употребляемая за 1,5 или 2 ч до выполнения физических нагрузок, содержала углеводов и жидкости меньше оптимума, а жира — больше. Поэтому женщинам-гребцам с большой массой полезно внести в свой рацион изменения, направленные на увеличение в нем количества сложных углеводов, кальция, цинка, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> и снижение содержания жира. Существенное значение имеет и оптимизация потребления жидкости.

Таким образом, процесс адаптации организма спортсменов к повышенным физическим и психоэмоциональным нагрузкам представляет собой сложное явление, затрагивающее различные уровни функциональной интеграции. При этом в совокупности адаптационных процессов, звеньев и механизмов адаптации на фоне повышающихся требований к организму спортсменов весьма часто возникают ситуации локального истощения адаптационного резерва, что вызывает отраженное напряжение смежных и, прежде всего, регуляторных звеньев адаптационного процесса. Перспектива развития процесса зависит как от сбалансированного питания спортсменов, так и от содержания в нем витаминов, макро- и микроэлементов.

Изложенные далее сведения о биологической роли отдельных макро- и микроэлементов должны восприниматься синтетически, преломляясь через индивидуальные биохимические особенности организма.

**Натрий и калий.** Пищевые источники натрия — поваренная соль и соленая пища (рассолы, бульоны, консервированное мясо, кислая капуста). Соли натрия играют особо важную роль в поддержании постоянного объема жидкости в организме. Он также принимает непосредственное участие в транспорте аминокислот, сахаров и калия в клетки. Чем выше концентрация ионов натрия во внеклеточной жидкости, тем выше способность клеток транспортировать аминокислоты во внутриклеточное пространство, однако избы-

точное потребление натрия (в виде соли) приводит к задержке жидкости в организме и затрудняет работу сердца и почек.

Диуретики способствуют потере натрия, поэтому постоянное применение этих препаратов может привести к дефициту его в организме. Кофеин также способствует потере натрия и, следовательно, воды, через почки, так как кофеин действует как слабый диуретик. Рацион с высоким содержанием натрия может вызвать большую потерю кальция и магния с мочой, что, возможно, повлечет за собой дефицит этих минералов.

Пищевые источники калия — сушеные абрикосы, дыня, бобы, картофель, авокадо, бананы, брокколи, печень, молоко, ореховое масло, цитрусовые. Соли калия оказывают диуретическое воздействие и, следовательно, усиливают выведение солей натрия из организма. Калий необходим для сократительной функции скелетных мышц. Существенной функцией калия является его участие в регуляции возбудимости мышц, прежде всего сердечной мышцы.

Следует помнить, что некоторые диуретики (например, гидрохлортиазид и фуросемид) способствуют выведению калия из организма, поэтому их применение требует повышенного поступления калия в организм. Кофеин также вызывает большую потерю калия через почки и может привести к его дефициту. При наличии дефицита магния трудно откорректировать низкий уровень калия; сначала нужно повысить уровень магния, прежде чем дополнительный прием калия принесет результат.

Как известно, физические нагрузки в условиях жаркого климата вызывают большую потерю с потом натрия и хлора при умеренной потере калия. У спортсменов общий обмен натрия, хлора и калия такой же, как и в основной популяции. У спортсменов, испытывающих высокую степень потоотделения, употребление соли будет замещать потерю NaCl с потом (потеря NaCl может быть выше 6—7 г·сут<sup>-1</sup>). Во время физической нагрузки, длящейся более 3 ч, рекомендуют добавлять натрий в виде NaCl в напиток (концентрация 1,2 г·л<sup>-1</sup>) в связи с повышенным потоотделением для предупреждения гипонатриемии. С другой стороны, большое потребление NaCl в форме солевых таблеток не рекомендуется.

Показано, что спринтерская тренировка улучшает мышечную ионную регуляцию, связанную с повышенной интенсивной физической нагрузкой при более высоком системном ацидозе. Повышенное мышечное потребление Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в течение последних секунд нагрузки сопровождается



большей активацией мышечного  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  насоса, сниженной клеточной потерей  $\text{K}^+$  и меньшей степенью утомления. Большой плазменный ацидоз, выявленный после спринтерской тренировки, был вызван более низкой артериальной плазменной  $[\text{SID}]$  ( $[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Lac}^-] - [\text{Cl}^-]$ ), вследствие низкого плазменного уровня  $[\text{Na}^+]$  и  $[\text{K}^+]$  и более высокого уровня плазменной концентрации лактата ( $\text{Lac}^-$ ).

**Кальций** — это макроэлемент, играющий в организме спортсмена необычайно важную роль в функционировании мышечной ткани, миокарда, нервной системы и костной ткани.

Пищевые источники кальция — молочные продукты, овощи (брокколи, капуста савойская, шпинат, листья репы, капуста белокочанная, капуста цветная, спаржа), яичные желтки, бобы, чечевица, орехи, инжир. Входит в состав основного минерального компонента костной ткани, играет важную роль в осуществлении многих физиологических процессов, необходим для нормального функционирования нервной системы и сократимости мышц. Является активатором ряда ферментов и гормонов, а также важнейшим компонентом свертывающей системы крови. Вместе с магнием обеспечивает нормальную частоту сердечного ритма.

Для эффективного усвоения кальция из желудочно-кишечного тракта необходим витамин D. Стресс может способствовать уменьшению абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта. Фитиновая кислота из отрубей цельного зерна взаимодействует с кальцием с образованием кальциевой соли, которая не всасывается в желудочно-кишечном тракте. В желудке должно присутствовать достаточное количество соляной кислоты для нормального усвоения некоторых соединений кальция, в особенности карбоната. Кроме того, кальций усваивается лучше, если принимать его не натощак, а после легкой еды. Кофе увеличивает выделение кальция почками. Магний может уменьшать усвояемость кальция, однако резкая недостаточность магния также может вызвать гипокальциемию. Железо может способствовать усвоению кальция. Повышенный прием кальция без адекватного приема фосфора (в соотношении 2:1 или более) может препятствовать синтезу или усвоению витамина K, что теоретически может оказать влияние на способность крови к свертыванию.

Достаточное присутствие активного пула кальция реализуется в активизации процессов мышечного сокращения. Усвоение кальция из пищи у

спортсменов повышено по сравнению с таковым у людей, ведущих малоподвижный образ жизни. Кальций усваивается в костях, где образует “депо” по принципу пьезоэлектрического эффекта, т. е. переходу кальция в костную ткань способствует двигательная активность.

Остеопороз — редкое явление для молодых спортсменов, находящихся в состоянии постоянных мышечных нагрузок, при условии достаточного поступления кальция в организм. В то же время для спортсменов с большим профессиональным стажем, для лиц, резко закончивших свою спортивную карьеру, а также для спортсменов, находящихся в периоде реабилитации после переломов, травм, дефицит кальция в костях — характерное проявление дисмакроэлементоза.

Как известно, прочность костной ткани определяется ее массой, минеральной плотностью, микроструктурой и свойствами белкового матрикса. При изменениях механических нагрузок в костях разворачивается каскад событий, аналогичных возникающим под влиянием гормонов или цитокинов. В результате этого происходит перестройка кости, которая, в свою очередь, индуцирует системный гормональный ответ, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен. Механизмы обратной связи регулируют адаптацию костной ткани к изменяющейся нагрузке. Понимание всех этих явлений лежит в основе представлений о механизмах, управляющих новообразованием костной ткани или тормозящих остеогенез. Будучи остеогенным фактором, физическая нагрузка представляет собой “идеальное воздействие”, при котором стимулируется новообразование и уменьшается резорбция костных балок. Физическая активность играет роль в увеличении массы костной ткани и стабилизации этого показателя, а иммобилизация оказывает повреждающее воздействие на костную ткань. Остеогенные спортивные программы должны осуществляться непрерывно в течение длительного промежутка времени, поскольку после перерыва масса костной ткани уменьшается.

Полученные экспериментальным путем данные свидетельствуют, что важную роль в механизме защитных эффектов адаптации к физическим нагрузкам при стрессорных, ишемических и реперфузионных повреждениях сердца в условиях целого организма может играть повышение устойчивости сердечной мышцы к избытку иона кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и катехоламинов. Показаны качественные изменения системы  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорта сердечного ритма миокарда — повышение резистентности к высокому уровню  $\text{Ca}^{2+}$  и продуктам ПОЛ.



Во время тренировки футболисты принимали моногидрат креатина, пируват кальция или плацебо. По сравнению с плацебо и пируватом кальция употребление моногидрата креатина увеличивает массу тела, "тощую" массу тела и уровень прыжка из статического положения. Скорость реакции при приеме моногидрата креатина с пируватом кальция была выше по сравнению с группами, принимавшими только пируват кальция или плацебо.

Определение кальция в поте и моче в дни физической нагрузки и дни отдыха у бегунов показало, что средняя нагрузка в течение 45 мин не повышает потребности в этом элементе.

Существует, однако, точка зрения, согласно которой повышение у спортсменов содержания кальция в волосах и моче следует рассматривать как показатель усиленного кругооборота элемента в организме, что говорит о возрастании подвижности и риске возникновения его дефицита.

Восполнение дефицита кальция у спортсменов осуществляется путем проведения 2—3 раза в год курса приема кальцийсодержащих препаратов. Наряду с уже давно использующимися для этих целей таких препаратов, как кальция карбонат, кальция глюконат, кальция глицерофосфат, в последнее время стали активно применяться препараты, отличающиеся повышенной биодоступностью и биоусвояемостью элемента — кальция глюбионат, кальция лактобионат с добавлением витамина С: кальций-С 1000 (Сандоз, Швейцария), кальцинова (КРКА, Словения), а также диетические добавки, представляющие собой различные модификации кальция (биокальций для детей, кальцихел для улучшения деятельности мозга, для снижения уровня сахара, жевательные таблетки с кальцием, Гай-Бао). Исходным сырьем для диетической добавки является порошок костного кальция, магния, кремния и фосфора, приготовленный из свежих костей крупного рогатого скота по специальной технологии, обеспечивающей стабилизацию и, следовательно, высокую биодоступность иона кальция, превышающую 90 %.

Весьма перспективной является и другая кальциевая диетическая добавка — "Коралловый кальций", который иногда называют "молоком моря".

В 1979 г. администрация Института Гиннеса, издающая книгу "Рекорды Гиннеса", командировала британского журналиста на остров Токумошима (близ острова Окинава в Японии), чтобы получить интервью у господина Шигешио Изуми,

на тот момент — самого старого (по документам) жителя Земли. Журналист был удивлен здоровьем этого 115-летнего человека, который к тому же и работал до 105 лет. Он познакомился со многими долгожителями этого острова. Это были физически крепкие люди, у которых не было проблем со здоровьем.

По настоятельной просьбе журналиста господин Изуми прошел полное медицинское освидетельствование, результаты которого оказались поразительными. Каким образом человек в таком возрасте мог оказаться настолько здоров? Вскоре, однако, было установлено, что все долгожители употребляют воду, качество которой существенно отличается от той, которую пьют остальные японцы. Причина этого отличия — кораллы типа Санго, которые встречаются только вокруг Окинавы; именно они (единственные из 2500 видов кораллов) содержат в себе ряд важнейших для поддержания нормальной жизнедеятельности человека компонентов (в частности, кальций, магний, калий, натрий, большое количество жизненно важных редких минералов). Структура кораллов Санго очень похожа на строение человеческих костей, поэтому их широко используют для протезирования. В 1989 г. японское правительство разрешило начать промышленную разработку кораллов Санго. Конечный продукт получил название "Коралловый кальций". Один грамм его упаковывается в бумажный пакетик, похожий на чайный. При помещении такого пакетика в воду ее pH изменяется с 7,0 до 8,5—9,2 в зависимости от концентрации активных ионов кальция, а сама вода насыщается 77 микроэлементами в готовой для усвоения биодоступной ионной форме. Это позволяет усваивать кальций и другие минералы практически полностью (на 90—95 %), в отличие от крупномолекулярных таблетированных форм минералов (15—20 %), усвоение которых зависит и от баланса витаминов (в частности, витамина D), и от состояния желудочно-кишечного тракта, и от концентрации соляной кислоты, и многих других факторов.

Последние из опубликованных исследований французских ученых показали, что при физических нагрузках, постоянных напряженных тренировках у спортсменов вместе с потом выводится огромное количество кальция. В результате невосполнения минеральных запасов организма возникают серьезные проблемы со здоровьем, что приводит к травмам, преждевременному окончанию спортивной карьеры, а иногда и к скоропостижной смерти.



Регулярное употребление воды, обработанной "Коралловым кальцием", позволяет:

- восстановить необходимое количество кальция и микроэлементов в организме;
- снять повышенную возбудимость нервной и мышечной систем;
- восстановить структуру и физиологические свойства костной и хрящевой тканей, суставов, мышц, нервных окончаний;
- поднять рН крови, таким образом насыщая ее кислородом;
- восстановить нормальное протекание обменных процессов на клеточном уровне;
- вывести радионуклиды, соли тяжелых металлов, токсины, причем с большей эффективностью, чем в результате применения других средств;
- резко ускорить процессы восстановления при травмах любой степени тяжести.

Все перечисленное свидетельствует об уникальности этого продукта и целесообразности его использования в спорте высших достижений.

В свете последних исследований интересно также применение спортсменами препаратов кальция в сочетании с магнием, таких как Берокка Ca + Mg (Ф. Хоффманн-Ля-Рош, Швейцария).

Усвоение кальция усиливается при использовании синергичной комбинации с препаратами магния: магне В<sub>6</sub> (Санофи, Франция), био-магний (ЦБМ, Россия), асмаг (Фармаполь, Польша), доломит Ca + Mg (Валмарк, Чехия), доловит + Se (Наттерман, ФРГ) и т. д. В случае сочетанного недостатка кальция и магния у спортсменов рекомендуется в первую очередь восполнить дефицит магния (1—2 мес), а затем со второго месяца приступить к сочетанной магниево-кальциевой терапии.

**Магний.** Пищевые источники — орехи и бобы, необработанные злаки, зелень, шпинат, соя, горох, мелисса, пшеничная мука, креветки, моллюски, крабы. Физиологическая роль магния обусловлена тем, что он является кофактором ряда важнейших ферментов углеводно-фосфорного и энергетического обмена, а также других ферментативных процессов. Магний участвует в превращении глюкозы в энергию, способствует эффективному функционированию нервной системы и мышц, помогает преодолевать стрессы и депрессии, необходим для метаболизма витамина С, кальция, калия, натрия и фосфора, а также для нормальной работы витаминов группы В, поскольку этот металл — необходимый кофактор при образовании тиаминпирофосфата, который

должен формироваться в организме, прежде чем станет возможным использование тиамин и других витаминов группы В.

Следует помнить, что кальций может уменьшать усвоение магния, поскольку два этих металла делят между собой общую систему транспорта в кишечнике. Отношение содержания кальция к содержанию магния в рационе должно быть 2:1. Высокое содержание жира в рационе может уменьшить усвоение магния, поскольку жирные кислоты и магний образуют мылоподобные соли, которые не всасываются в ЖКТ. Дополнительный прием фолиевой кислоты может увеличивать потребность в магнии из-за повышения активности ферментов, которым для нормальной работы требуется магний. Железо может уменьшить всасывание магния в кишечнике. Витамин D до некоторой степени стимулирует усвоение магния в кишечнике; однако, поскольку стимулирующий эффект гораздо более сильно сказывается на кальции, дополнительный прием этого витамина может создать относительный дефицит магния. Дефицит витамина Е может понизить уровень магния в тканях. Алкоголь, чай и кофеин увеличивают потерю магния через почки. Потребление большого количества сахара повышает потребность в магнии; это одна из причин того, что сахароза не используется в высококлассных продуктах спортивного питания. Вместе с тем, высокобелковый рацион также увеличивает потребность в магнии, особенно у интенсивно тренирующихся атлетов, и это необходимо учитывать! Спортсменам нужно также помнить, что фуросемид (лазикс) вызывает увеличение потери магния через почки.

Магний является одним из основных кофакторов ферментов: он необходим для образования высокоэнергетических связей и хорошего функционирования натрий-калиевого насоса. Он обеспечивает проницаемость мембран и регулирует трансмембранную циркуляцию ионов. Эта циркуляция играет важную роль в поляризации мышечных клеток и механизме мышечного сокращения. Проводимость и возбудимость нервного волокна при недостатке магния усиливается. Магний играет основную роль в энергетических процессах, нервно-мышечной передаче и механизме мышечного сокращения.

Причины магниевых дефицитов кроются как в изменении технологии сельского хозяйства, так и состава продуктов питания и образа жизни людей в современном мире. Неправильное применение минеральных удобрений приводит к дефициту магния в культурных почвах.



Качественное изменение состава пищи, увеличение доли животных продуктов за счет растительных, высокое потребление белков и жирная пища повышают потребность в магнии, в то время как из-за дополнительной переработки и рафинирования многие продукты его утрачивают. Следует учесть также увеличение потребления алкоголя, который способствует повышенному выделению магния, модные ныне многочисленные курсы голодания и т. п. Необходимо отметить, что принятый в настоящее время в Европе и Америке пищевой стандарт для людей с обычной физической нагрузкой, по мнению диетологов, занижен (по витаминам, макро- и микроэлементам) и требует пересмотра. Пищевые стандарты по витаминам, макро- и микроэлементам для спортсменов находятся в стадии разработок. Так, при исследовании в сыворотке крови и моче уровня магния, цинка и меди у женщин, занимающихся спортом (каратэ, гандбол, баскетбол, бег), и женщин с сидячим образом жизни при употреблении ими этих элементов с пищей было установлено, что ни в одной группе спортсменов в диете не достигнуто рекомендованного минимума для магния ( $280 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ ) и цинка ( $12 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ ), хотя их абсолютное количество было выше, чем у женщин контрольной группы. Минимальное потребление меди баскетболистками и бегуньями выше, чем у гандболисток. Уровень этих элементов в крови и моче не связан ни с их потреблением, ни с видом спортивной деятельности женщин.

Известно, что шоколад и какао относятся к пище, богатой легкоусвояемым магнием, и способны корригировать хронический неглубокий дефицит элемента, однако эти продукты практически исключены из специальных малокалорийных диет для похудения и редко употребляются спортсменами. За рубежом широко внедряют специальные прописи пищевых солей с пониженным содержанием натрия хлорида и обогащенных солями магния, калия (например, соль с пониженным содержанием натрия "Валетек", Россия), однако даже там это мало касается спортивной и восстановительной медицины.

Можно сказать, что спортсмены, культуристы, лица, занимающиеся фитнесом, а также профессиональные танцовщицы как бы сами вызывают у себя недостаток магния: их диета крайне редко покрывает потребности в магнии, так как продукты, богатые магнием, очень калорийны (шоколад, миндаль, тахинная халва, лесные орехи, бананы, бобовые, овсяные хлопья и т. д.) и потребляются ими в незначительных количествах.

Помимо недостаточного поступления магния с пищей, у спортсменов еще и повышена потребность в этом элементе из-за высокой и продолжительной физической нагрузки, стрессов и значительных потерь магния с потом (особенно в жару и при большой влажности, а также при плановом посещении спортсменами сауны).

Исследования показали, что у спортсменов уровень плазматического и эритроцитарного магния находится на нижней границе нормы. Самые низкие показатели — у марафонцев, бегунов на длинные дистанции, студентов спортивных вузов, а также у гребцов и футболистов.

Магниева и вообще биохимическая конституция человека находятся как под генетическим контролем, так и под воздействием факторов внешней среды в самом широком смысле (пища, вода, психоэмоциональное состояние, движение). Для спортсменов и людей тяжелого физического труда эти факторы приобретают особое значение.

Частота встречаемости и глубина дефицита магния зависят от стажа в большом спорте. Значительно чаще глубокий дефицит магния развивается у спортсменов-профессионалов, особенно так называемых пенсионеров (старше 30—35 лет).

Показано, что после максимальной физической нагрузки сывороточный магний в двух группах обследуемых значительно увеличивался, а затем возвращался к исходному состоянию. В контрольной группе ультрафильтрованный сывороточный магний оставался неизменным и после максимальной физической нагрузки, и в период восстановления: в покое — 62 %, после нагрузки — 61,5 % и в период восстановления — 60 %. У элитных спортсменов ультрафильтрованный сывороточный магний значительно снижался после нагрузки (в покое — 60,5 %, после нагрузки — 52 % и в восстановительный период — 60 %). При применении теста Wilk's Lambda для изучения влияния физической нагрузки на иммуноглобулины и сывороточный магний выявлено, что изменение их параметров одинаково у спортсменов высокой квалификации и в контрольной группе, однако взаимосвязь между ними не выявлена.

Появлению и стабилизации магнидефицитного состояния способствует дополнительный груз так называемых магнидефицитных болезней (диабет, артериальная гипертензия, депрессивные состояния, наркомания, алкоголизм и т. п.).

Содержание магния в организме спортсмена нельзя рассматривать вне связи с элементным гомеостазом в целом. Изучение содержания магния в контексте концепции элементного гомеостаза



у спортивных гимнастов 8—12 лет по анализу волос выявило лидерство дефицита магния среди 25 изученных элементов. Ни у кого из обследованных спортсменов не было монодефицита магния. Клинически у большинства обследованных с дефицитом магния, превышающим 3-кратное отклонение от нижней границы нормы, определялись нервно-мышечные знаки, свидетельствующие о повышенной возбудимости моторных и нервно-мышечных волокон. Реже магнидефицитная ситуация приводит к дисбалансу натрия, хрома, железа, калия, селена и марганца. Избыток свинца, зафиксированный у некоторых спортсменов, во всех случаях сопровождался дефицитом магния. Это подтверждает факт четкого антагонизма магния и свинца.

Наиболее полно изучены родственные биохимические взаимоотношения магния с кальцием, марганцем и свинцом. Так, известно, что марганец при дефиците магния берет на себя часть его биохимических функций. Кальций при недостатке в организме магния плохо удерживается в костной ткани, в зубном дентине. Установлена способность магнийсодержащих препаратов вытеснять из организма избыточные количества свинца. Данные последних лет также свидетельствуют о полидефиците магния, чаще всего сопряженном с дефицитом калия, меди и цинка. Как известно, каскад превращений под влиянием холинэстеразы происходит при участии элементной ассоциации магния, цинка, алюминия и кадмия. Некоторые авторы выявили тесную взаимосвязь содержания магния в сыворотке и эритроцитах с содержанием таких металлов, как хром, кобальт, медь, железо, никель.

Элементный анализ волос у пловцов сборной России, участвовавших в летней Олимпиаде в Атланте (1996 г.), проведенный в Центре биотической медицины, выявил недостаток магния и избыток меди, связанный, возможно, с всасыванием последней кожей и слизистыми из воды в бассейнах (соли меди используются в эстетических целях для подкрашивания воды в голубой цвет).

**Фосфор.** Пищевые источники — молоко, различные сорта мяса, домашняя птица, рыба, яйца, зерновые, орехи, сушеные бобы, горох, чечевица, овощная зелень. Входит в состав нуклеотидов и коферментов. Вместе с кальцием содержится в основном минеральном компоненте костной ткани. Принимает участие в процессах кодирования, хранения и использования генетической информации, био-

синтезе нуклеиновых кислот, белков, росте и делении клеток. Не менее велика роль соединений фосфора в энергетическом обеспечении процессов жизнедеятельности. Макроэргические соединения фосфора — АТФ и креатинфосфат — аккумулируют энергию, высвобождаемую в процессе гликолиза и окислительного фосфорилирования, которая может быть использована для механической (сокращение мышц), электрической (проведение нервного импульса) и химической (биосинтез различных соединений) работы. Важная роль принадлежит соединениям фосфора и в ферментативных процессах. Фосфор входит в состав большинства коферментов, а также является одним из основных веществ, с помощью которых витамины превращаются в их функционально активные коферментные формы.

Следует помнить, что железо может повлиять на способность организма усваивать фосфор, для нормального метаболизма которого требуется достаточное количество витамина D. Организм регулирует баланс между кальцием и фосфором: если рацион содержит слишком много фосфора, это может вызвать выход кальция из костей.

Фосфор в обмене тесно связан с кальцием и играет важную роль в формировании костной ткани. В процессах всасывания из кишечника и окостенения обмен кальция и фосфора проходит параллельно, в сыворотке крови и при почечной экскреции они антагонистичны.

Обмен фосфора регулируется в основном паращитовидными железами. При избыточном его поступлении может повышаться уровень выведения кальция, что создает риск возникновения остеопороза.

Коррекция столь распространенного у спортсменов латентного дефицита фосфора предполагает, в первую очередь, восполнение элемента в составе органических соединений животного происхождения, т. е. соблюдения диеты. Биодоступность фосфора максимальна из дорогих сортов рыбы (палтус, семга, аргентина, горбуша, карп), креветок, крабов, а также из так называемых эмбриональных продуктов — икры различных сортов рыб и желтка яиц. Хлеб, макароны, рис, картофель, минеральная вода с газом затрудняют биодоступность фосфора. Всасываемость его из ЖКТ потенцирует сухое натуральное виноградное вино в количестве до 100 мл, свежие огурцы, лук, чеснок, фасоль, а также травы (петрушка, укроп, базилик). Много фосфора присутствует в твердых сортах сыра, биодоступность его из сыра средняя — 30—70 %.



Антацидные алюминийсодержащие препараты (альмагель, маалокс, ренни и др.) выводят фосфор из организма по принципу антагонизма. Для достижения антацидного эффекта при гиперацидных состояниях у спортсменов рекомендуется применять фосфалюгель или де-нол.

**Железо.** Пищевые источники — печень (особенно свиная), мозги, яичный желток, белые грибы, зелень петрушки, шпинат, яблоки, персики, чернослив, изюм, отборная пшеница. Этот элемент тесно связан с важнейшими функциями организма, являясь незаменимой составной частью гемоглобина и миоглобина. Железо входит в состав окислительно-восстановительных ферментов, участвует в насыщении мышечной ткани кислородом и играет важную роль в кроветворении. Повышенное потребление железа поможет избежать нежелательных нарушений функций кроветворных органов.

Следует помнить, что излишний кальций (более 2 г в день) конкурирует с железом в кишечнике за всасывание, поэтому постоянное применение дополнительного кальция может вызвать дефицит железа. Железо уменьшает способность усваивать медь и цинк в ионной форме, а они в ответ конкурируют с железом. Пища в желудке уменьшает способность всасывать дополнительное железо, однако лучше всего усваивается железо, содержащееся в красном мясе. Кофе и чай могут уменьшить способность усваивать железо; молоко также может снизить способность к всасыванию железа. Чтобы нормально усваивать и использовать железо, необходимо получать с рационом адекватные количества витаминов  $B_2$  и  $B_6$ . Дефицит витамина А снижает способность к усвоению железа. Белки животного происхождения увеличивают способность к усвоению железа, в то время как соевый белок уменьшает ее. Соли фитиновой кислоты, которые содержатся в хлебных злаках и в овощах темно-зеленой окраски, связывают железо в желудке и препятствуют его всасыванию.

У спортсменов выделяют особую полидефицитную, или так называемую спортивную анемию. Лидирующую позицию среди дефицитарных элементов у спортсменов с анемией занимает железо, нехватка которого сопровождается, как правило, дефицитом цинка и меди.

Спортивная анемия сопровождается снижением спортивных результатов, а крайняя степень заболевания приводит к мышечной атонии. При дефиците железа в клинической картине отмечаются гипохромная анемия, миоглобиндефицитная

кардиопатия и атония скелетных мышц, воспалительные и атрофические изменения слизистой рта, носа, эзофагопатия, хронический гастродуоденит, а также иммунодефицитные состояния. Спортивная анемия обостряется в период соревнований и предшествующих интенсивных тренировочных занятий. Выявлено соответствие между потерями железа у ультрамарафонцев и длительностью прохождения дистанции (до 1600 км). Очевидно, наибольшее значение имеют потери железа в виде микрогематурии вследствие нагрузок на почки на грани физических возможностей человека.

При обследовании подростков, занимающихся плаванием, гимнастикой и бегом, установлено, что дефицит железа не стал более выраженным с повышением потребности в нем во время быстрой фазы роста, хотя отмечена тенденция к снижению гемоглобина и сывороточного ферритина в середине пубертатного периода (время быстрого роста). Не выявлено значимых различий между полом и дефицитом железа, хотя у девушек отмечены более низкие показатели сывороточного ферритина. Сывороточный ферритин снижался от начала к концу пубертатного периода и у юношей, и у девушек, но эти изменения не были значимыми. Предполагают, что запасы железа составляют баланс между потребностями в железе для роста и спортивной активностью и отсутствием поступления элемента с пищей. Среди девушек половое развитие не оказывало значимого влияния на гемоглобин. Более высокий его уровень в поздний период полового развития среди юношей может быть объяснен повышенной продукцией тестостерона. Не выявлено прямых доказательств влияния спорта на гематологическое состояние в период полового созревания.

В научной литературе приводятся данные о распространенности дефицита железа у спортсменов и лечении железодефицитных состояний. Так, проведение двухнедельного курса применения железа (по 240 мг) в виде феррокала с аскорбиновой кислотой (150 мг) в процессе мышечной тренировки сопровождалось значительной задержкой медикаментозного железа (112 мг) с одновременным и достоверным ростом гематологических показателей и физической работоспособности. Однако добавка одного железа в таких дозах заметно повышала по сравнению с контрольной группой спортсменов выделение меди и особенно марганца из организма через кишечник и отчасти почки. Обогащение рационов питания спортсменов железом в дозе  $240 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$  в сочетании с медью



(2 мг) и марганцем (5 мг) способствовало значительному увеличению концентрации гемоглобина (на 9 %), активности пероксидазы (на 34 %) и физической работоспособности на фоне значительного удержания железа (134 мг) и меди (1 мг), что весьма убедительно подтверждает возможность существования скрытого дефицита микроэлементов в организме спортсменов.

При элементной нагрузке у спортсменов наблюдался отрицательный баланс марганца (4 мг). Несмотря на значительное улучшение обмена железа в организме спортсменов за счет усиленного его усвоения, относительно большие дозы этого элемента могут блокировать слизистую оболочку кишечника для всасывания других микроэлементов, в частности марганца. В связи с этим рекомендуется в качестве добавок к рационам питания использовать меньшие (до 87,5 мг) дозы железа в виде сочетания с глютаминовой кислотой (150 мг), витамином С (150 мг), медью (2 мг) и марганцем (10 мг). Двухнедельный прием такой ассоциации фармакологических препаратов сопровождался значительной задержкой (накоплением в организме) железа (50 мг), меди (3,4 мг) и марганца (3 мг). Одновременно с положительным балансом микроэлементов наблюдался заметный прирост концентрации металлов в плазме (на 60—80 %) и форменных элементах (на 8—20 %) крови. Вместе с этими сдвигами достоверно повысилась концентрация гемоглобина (на 8 %), количество эритроцитов (на 11 %), активность пероксидазы (на 7 %) и церулоплазмينا (на 10 %), С-витаминная обеспеченность (на 32 %) и титр лизоцима сыворотки крови (на 17 %) и, как следствие этого, резко возросла физическая работоспособность спортсменов.

Отдельной проблемой женского спорта является аменорея, представляющая собой также полидисмикроэлементное состояние, требующее планомерной коррекции энергетического и элементного статусов (в первую очередь, по железу, цинку, селену, магнию, меди) специальными диетами и нутрицевтиками.

Известны исследования взаимосвязи между поступлением с пищей железа и его статусом у тренированных женщин. Согласно установленным клиническим критериям дефицита железа, у некоторых спортсменок и обследуемых контрольной группы выявлено истощение запасов железа (20 и 10 % соответственно), железодефицитный эритропоэз (10 и 7,5 %) и железодефицитная анемия (10 и 7,5 %). Не было различий в среднем общем потреблении железа между двумя группа-

ми женщин, в то время как потребление гемового железа было значительно ниже в контрольной группе. В другом исследовании показано, что концентрация ферритина в сыворотке крови коррелировала с количеством железа, поступавшего с фармакологическими препаратами. Общее поглощение элемента не оказывало статистически значимого влияния на концентрацию ферритина в сыворотке.

Таким образом, высокая эффективность приема железа, меди и марганца в сочетании с другими биологически активными веществами в биологических дозах дает основание рекомендовать проведение профилактики недостаточности микроэлементов в организме спортсменов в процессе тренировки. Рекомендуемый некоторыми авторами прием только одного железа, к тому же в дозах, превышающих суточную норму его потребления в 10—12 раз, в целях профилактики железодефицитных состояний негативно сказывается на балансе марганца, а также может отрицательно повлиять на обмен цинка, селена и других нутриентов.

Характеристика препаратов железа, предназначенных для профилактики и лечения железодефицитных анемий, приведена в разделе "Средства, влияющие на кроветворение и процессы свертывания крови".

**Цинк.** Пищевые источники — говядина, печень, морепродукты, зерновая завязь, морковь, горох, отруби, овсяная мука, орехи. Биологическая роль цинка определяется его необходимостью для нормального роста, развития и полового созревания, а также обеспечения нормального кроветворения, вкуса и обоняния. Он необходим для синтеза белков, контролирует сократительную функцию мышц, воздействует на активность гормонов гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы, под его влиянием усиливается активность гонадотропных гормонов гипофиза. Цинк активно участвует в реализации биологического действия инсулина: имеются данные, что гипогликемическое действие инсулина зависит от цинка. Цинк обладает липотропными свойствами, нормализуя жировой обмен, повышая интенсивность распада жиров в организме.

Дефицит цинка может лидировать в полидефицитарной картине у спортсменов. В такой ситуации недостаток цинка может характеризоваться снижением аппетита, аллергическими заболеваниями, гиперактивностью, дерматитами, дефицитом массы, снижением остроты зрения, выпадением волос.



При плановом контроле содержания цинка у спортсменов выявлено волнообразное изменение его концентраций: падение его уровня по времени следовало непосредственно за началом интенсивных тренировочных занятий и удерживалось в течение 1—2 месяца после ответственных соревнований. Установлено важное значение уровня сывороточного цинка у профессиональных футболистов в обеспечении реологических свойств крови, а при изучении восстановления нейроэндокринной функции у женщин, занимающихся легкой атлетикой (бег), выявлено синергическое благоприятное воздействие при одновременной коррекции цинком и витамином Е.

При дефиците цинка специфически снижается Т-клеточный иммунитет, поэтому спортсмены с такими нарушениями не только чаще болеют простудными и инфекционными заболеваниями, но и страдают от низкой способности организма к заживлению ран, длительно восстанавливаются после травм.

На фоне дефицита цинка может происходить задержка полового развития у мальчиков и потеря сперматозоидами способности оплодотворения яйцеклетки у мужчин (бесплодие).

Нередко снижение содержания цинка в организме является следствием избыточного поступления его радиоактивных изотопов ( $Zn-65$ , например), меди, кадмия, свинца, являющихся функциональными антагонистами этого элемента, особенно на фоне неполноценного (дефицит белка) питания, а также хронического злоупотребления алкоголем. Роль цинка при алкогольной интоксикации обусловлена его участием в метаболизме алкоголя (молекула алкогольдегидрогеназы содержит четыре атома цинка), поэтому у детей и подростков при его дефиците повышается предрасположенность к алкоголизму. Возможно, высокая (по сравнению со среднестатистическими данными) частота дефицита цинка у взрослых спортсменов является одним из факторов, предрасполагающих (биохимически) к злоупотреблению алкоголем, особенно после окончания активных выступлений в большом спорте.

Установлено также, что наряду с дефицитом магния и меди недостаток цинка встречается с максимальной частотой, особенно у женщин-спортсменок. Спортсмены, требующие повышенной точности зрения (биатлонисты, теннисисты, автогонщики, лыжники и т. д.), нуждаются в дополнительном поступлении цинка и хрома, входящих в состав ферментов и нейропептидов,

улучшающих точность зрительной функции и цветовое восприятие. Комбинация цинка с витамином А значительно повышает положительное влияние последнего на зрение, так как ретинол-связывающий белок в сетчатке глаза является  $Zn$ -зависимым.

Таким образом, дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению кадмия, свинца, железа и меди. В то же время избыточное поступление цинка в ионной форме может понизить общее содержание и поступление в организм такого важного элемента, как медь (это связано с конкуренцией этих двух металлов за всасывание в кишечнике).

**Медь.** Пищевые источники — печень, морепродукты, орехи и семена подсолнечника, вишня, какао. Участвует в регуляции процессов биологического окисления и генерации АТФ, в синтезе гемоглобина и важнейших белков соединительной ткани — коллагена и эластина, в обмене железа, в защите клетки от токсического воздействия активированного кислорода. Необходима для нормального усвоения витамина С.

Следует помнить, что алкоголь может усугублять дефицит меди. Яичный желток может связывать медь в кишечнике и препятствовать ее усвоению. Высокое содержание в рационе фруктозы может привести к дефициту меди. Железо может уменьшить способность всасывать медь, а молибден увеличивает потерю меди с мочой. Фитаты могут снизить способность усваивать медь из пищи. Дополнительный прием витамина С в высоких дозах может снизить поглощение меди из пищи, если человек принимает витамин С в составе еды, лучше принимать витамин С сам по себе.

Дефицит меди может быть одной из причин спортивной анемии, отрицательно сказывается на кроветворении, функциях щитовидной железы (часто развивается гипотиреоз), всасывании железа, состоянии соединительной ткани, процессах миелинизации в нервной системе, усиливает предрасположенность к бронхиальной астме, аллергодерматозам, кардиопатиям, витилиго и многим другим заболеваниям, нарушает менструальную функцию женщин.

Медь участвует во многих физиологических функциях центральной нервной системы, включая модулирование возбудимости нейронов. Цинк и медь также играют определенную роль при некоторых неврологических заболеваниях, в том числе при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, инсульте и судорогах.



Как известно, медь является существенным компонентом многих важных ферментов. Транспорт элемента нарушается при заболеваниях Вильсона и Менке, причем оба нарушения транспортировки меди связаны с белками мембраны. Вообще в транспортировке меди участвуют многие белки, некоторые из них были идентифицированы в результате исследований путей транспорта меди в дрожжах. Все это позволило говорить о необычном виде транспорта меди при заболеваниях. Стало возможным диагностировать болезни, связанные с транспортом меди на молекулярном уровне.

Повышенное содержание меди в организме у спортсменов отмечается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, а также при наличии у них бронхиальной астмы, заболеваний почек и печени.

Хроническая интоксикация медью и ее солями может встречаться у пловцов (в связи с окрашиванием воды медным купоросом и другими солями меди) и приводить к функциональным расстройствам нервной системы, печени и почек, изъязвлению и перфорации носовой перегородки, сухости кожи и даже к алергодерматозам. Избыток элемента приводит к дефициту цинка и молибдена.

**Марганец.** Пищевые источники — цельное зерно и крупы, фрукты, зеленые овощи, высушенные бобы, чай, имбирь, гвоздика. Биохимические механизмы действия марганца связаны с его участием в функционировании многих ферментных систем. Марганец необходим для нормального роста, поддержания репродуктивной функции, нормального метаболизма соединительной ткани, он участвует также в регуляции углеводного и липидного обмена и стимулирует биосинтез холестерина. Предполагают, что марганец участвует в процессах синтеза или метаболизма инсулина. Марганцу присущи липотропные свойства: он препятствует ожирению печени и способствует общей утилизации жиров. Является компонентом супероксиддисмутаза, играющих важную роль в защите организма от вредных воздействий пероксидных радикалов.

Клиническая картина гипоманганоза у спортсменов не отличается от клинической картины у других людей. Дефицит марганца может приводить к нарушению углеводного обмена по типу инсулиннезависимого диабета, гипохолестеролемии, задержке роста волос и ногтей, повышению судорожной готовности, алергозам, дерматитам, нарушению образования хрящей, остеопорозу. Недостаточность марганца фиксируют при раз-

личных формах анемии, нарушениях функций воспроизводства, задержке роста, уменьшении массы тела и др.

При развитии остеопороза прием кальция усугубляет дефицит марганца, так как затрудняет его усвоение в организме. Кишечной абсорбции препятствуют также фосфаты и железо. Потребление продуктов, содержащих значительное количество танина и оксалатов (например, чая и шпината), может затруднять усвоение марганца.

При хронической интоксикации марганцем характерными являются астенические расстройства: повышенная утомляемость, сонливость, снижение активности, круга интересов, ухудшение памяти. В неврологическом статусе отмечаются гипомимия, дистония или гипертонус, возможно оживление или снижение сухожильных рефлексов, гиперестезия в дистальных отделах конечностей, периферические и центральные вегетативные нарушения. При выраженной форме интоксикации ведущим в клинической картине является паркинсонизм. Избыток марганца усиливает дефицит магния и меди.

В балансовых исследованиях взрослых спортсменов высокой квалификации в зимний период тренировки установлено, что в день кроссового бега на 30 км содержание железа, меди и марганца в рационах находилось на нижней границе физиологической нормы для лиц, не занимающихся спортом. Под воздействием большой физической нагрузки выделение микроэлементов через кишечник и почки значительно превышало их поступление с пищей. Баланс всех трех микроэлементов был отрицательным. За три дня отдыха после пробега на фоне недостаточного по микроэлементам питания потери железа и меди не компенсировались. Обогащение рационов комплексом микроэлементов сопровождалось значительной задержкой железа, меди и марганца в организме спортсменов. По мере увеличения потребления медикаментозного железа существенно возрастала экскреция меди и марганца через ЖКТ.

Таким образом, существует связь между марганцем и железом: при наступлении дефицита железа из рациона будет усваиваться больше марганца (с возможностью интоксикации вследствие его избытка). С другой стороны, если организм "перегружен" железом, способность к всасыванию марганца ухудшается, что может привести к его недостаточности.

Кобальт является стимулятором кроветворения, способствует усвоению организмом железа и стимулирует процессы его преобразования



(образование белковых комплексов, синтез гемоглобина и др.). Кобальт является основным исходным материалом для синтеза в организме витамина  $B_{12}$ , недостаток которого наиболее ощутим в местах быстрого деления клеток, например, в кроветворных тканях костного мозга и нервных тканях. Он особенно необходим спортсменам после травм, кровопотерь и для более успешной нейрореабилитации.

Кроме того, организм нуждается в кобальте для включения в фермент глицил-глицилиндипептидазу, а также для стимуляции эритропоэза. Наиболее характерными проявлениями дефицита кобальта и его органически связанной формы — витамина  $B_{12}$  — являются анемии (например, анемия Аддисон—Бирмера). При исключительно вегетарианской диете и недостаточном поступлении кобаламина у спортсменок может нарушаться менструальный цикл, при дефиците кобаламина — отмечаться гиперпигментация кожи, формируется быстрый темный загар.

Следует отметить, что часто анемии и проявления недостаточности кобальта и кобаламина вызваны не дефицитом, а ухудшением их усвоения, которое, как правило, зависит от наличия мукопротеина, синтезируемого в слизистой оболочке желудка. Этот синтез потенцируют кислые соки — грейпфрутовый, лимонный, апельсиновый, молодое сухое виноградное вино в малых дозах. Нарушение усвоения кобальта может быть обусловлено дисбактериозами кишечника, но может быть и ятрогенным (т. е. вызванным неправильно истолкованными словами врача или сведениями из литературы), а также следствием злоупотребления пивом.

Избыток кобальта чаще имеет техногенное происхождение. При избытке его в окружающей среде проявляется раздражающее и аллергическое действие этого элемента на кожу и слизистые. Хронические интоксикации характеризуются хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, бронхов, могут развиваться аллергические симптомы: бронхиальная астма и алергодерматозы, а также так называемая кобальтовая кардиомиопатия. Дефицит железа может приводить к усиленной абсорбции кобальта в пищеварительном тракте.

**Селен.** Пищевые источники — морепродукты, почки, печень, мясо. Организму селен необходим, как и витамин Е, для нормального функционирования антиоксидантной системы, поскольку селен является кофактором одного из важнейших антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы.

Следует помнить, что дефицит витаминов Е и С может ухудшить способность организма эффективно использовать селен.

Многочисленные исследования показали, что дефицит селена представляет собой фактор риска сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, рака, заболеваний мозга.

Ферменты, содержащие селен (тиоредоксин-редуктаза и глутатионпероксидаза), играют в процессах окисления сульфгидрильных групп критическую роль и защищают белки от повреждения оксидантами. Дефицит элемента в большой степени может вызывать высокое содержание гомоцистеина, супрессируя транскрипцию глутатионпероксидазы в эндотелиальных клетках.

При дефиците селена в рационе питания в организме спортсмена более динамично, чем в общей популяции, могут возникать следующие изменения: снижение иммунитета, повышение склонности к воспалительным заболеваниям, ухудшение функции печени, кардиопатия, болезни кожи, волос и ногтей, атеросклероз, катаракта, репродуктивная недостаточность, замедление роста. При этом некоторые исследователи считают, что угнетение иммунитета у спортсменов — итог неправильного питания.

Особую опасность дефицит селена для организма спортсмена представляет в связи с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда; селендефицитное состояние провоцирует ускоренное развитие кардиомиопатии.

При дефиците селена возрастает вероятность мужского бесплодия, так как он обладает выраженным защитным действием по отношению к сперматозоидам и обеспечивает их подвижность. Учитывая высокую напряженность антиоксидательных процессов при высоких физических нагрузках, дефицит селена, который входит в состав глутатионпероксидазы, разрушающей образовавшиеся в ходе пероксидного окисления липидов эндопероксида, приобретает огромное значение. Селен как антиоксидант максимально проявляет свое действие в синергизме с витамином Е.

Селен — антагонист ртути, мышьяка, кадмия, он способен защищать организм от этих элементов; в меньшей степени селен защищает от свинца и таллия (в последнем случае особое значение имеет и дефицит витамина Е).

**Хром.** Пищевые источники — пивные дрожжи, пшеничные ростки, печень, мясо, сыр, бобы, горох, цельное зерно, черный перец, мята. Хром участвует в регуляции углеводного обмена, деятельности сердечной мышцы, сосудов. Основная



его роль в организме — регуляция уровня глюкозы в крови в качестве “фактора глюкозной толерантности”. Хром работает вместе с инсулином по перемещению глюкозы из крови в ткани для использования или депонирования. Этот микроэлемент настолько важен для переносимости сахара, что его недостаточность может привести к развитию диабетоподобного заболевания. Взаимодействие хрома с инсулином может способствовать быстрому набору массы тела, задержке жидкости и увеличению артериального давления. У профессиональных спортсменов дефицит хрома провоцирует гипогликемические состояния.

Карбонат кальция может снизить способность к усвоению хрома и однозначно привести к его недостаточности. Сахар повышает потребность в хrome и в то же время увеличивает потерю последнего с мочой.

Исследование дефицита хрома все еще находится на начальной стадии. Известно лишь, что  $\text{Cr}^{3+}$ , физиологически активная форма, трудно абсорбируется, минимально удерживается и легко экскретируется, а также образует очень устойчивые комплексы с водой и органическими кислотами, обладающими медленной скоростью обмена лигандов.

Показано, что дефицит хрома у спортсменов не только является причиной снижения толерантности к глюкозе, но и способствует ухудшению зрительной функции. Отмечена также связь между дефицитом хрома и возникновением утренней сыпи.

Как известно, хром проявляет эссенциальность в условиях снижения устойчивости к глюкозе. Добавка хрома подавляет уровень холестерина в сыворотке крови и ингибирует тенденцию возрастания этих уровней с возрастом.

При избыточном поступлении в организм этот элемент (особенно шестивалентная форма) может оказывать канцерогенный и алергизирующий эффект. Наиболее часты поражения кожи — дерматиты и экземы, а также астматические бронхиты, реже — бронхиальная астма. При длительном контакте возможно заболевание раком легкого. Кроме специфических эффектов, контакт с соединениями хрома предрасполагает к более частому развитию гастритов, гепатитов, астено-невротических расстройств. Прием препаратов, содержащих хром, рекомендуют при необходимости наращивания мышечной массы, повышения выносливости.

Накопление в организме человека хрома, никеля, свинца приводит к нарушению микроэлементного гомеостаза. Внедрение в практику

свинцово-хромо-никелевой разгрузки организма защитит его от химического канцерогенеза, обусловленного этими металлами, улучшит состав крови и функциональное состояние человека.

**Молибден.** Пищевые источники — гречиха, зерновая завязь, бобы, овес, чечевица, ячмень и семена подсолнечника. Этот элемент способствует метаболизму железа в печени и считается необходимым кофактором в ряде протекающих в организме ферментативных реакций. Особо важная роль принадлежит ему в удалении из организма мочевой кислоты и, тем самым, в предотвращении подагры.

Следует помнить, что молибден даже в малых дозах может вызвать увеличение потери меди с мочой.

**Ванадий.** Пищевые источники — черный перец, моллюски, грибы, укропное семя, петрушка, соя, пшеница, оливки, оливковое масло и желатин. Хотя сегодня биологическая роль ванадия точно не установлена, его необходимость для здоровья человека вообще и спортсмена в частности не вызывает сомнений. Предполагается его участие в качестве кофактора в работе ферментов, регулирующих углеводный и жировой виды обмена, а также в построении зубов и костей.

**Кремний.** Пищевые источники — цельное зерно, корнеплоды, неочищенные крупяные продукты и кожа цыплят. Основная биологическая роль — участие в синтезе коллагена и эластина, в ossификации кости.

Следует помнить, что некоторые пищевые компоненты (например, молибден, магний и фтор) могут оказывать влияние на всасываемость кремния в кишечнике.

**Фтор.** Пищевые источники — чай, морская рыба (при условии употребления вместе с костями), а также любая пища, приготовленная на фторированной воде. Вместе с кальцием и фосфором обеспечивает твердость и крепость костей и зубов.

Установлено, что алюминий, попавший с поверхности кухонной утвари, может связывать фтор из пищи и препятствовать его всасыванию. Тефлоновая посуда не связывает фтор.

**Бор.** Пищевые источники — фрукты, овощи, орехи, вино, сидр и пиво. Бор нужен для построения костей и поддержания их в здоровом состоянии, для клеточных мембран, а также, возможно, как кофактор в некоторых ферментативных реакциях, проходящих в организме.

Для восполнения дефицита макро- и микроэлементов у спортсменов используют как лекарственные средства, так и диетические



добавки, содержащие те или иные биоэлементы. В практике спортивной медицины применяются или могут применяться некоторые современные монопрепараты макро- и микроэлементов (табл. 2.9).

Данные о некоторых современных витаминно-минеральных комплексах, которые используются или могут быть использованы в практике спортивной медицины, приведены в таблице 2.10.

Суммируя изложенное, можно заключить, что уровень здоровья спортсменов высокой квалифи-

кации в большей степени зависит не от избытка в окружающей среде химических элементов техногенного или природного происхождения, а от баланса поступления биоэлементов с продуктами питания и витаминно-минеральными препаратами. Изучение этого вопроса поможет поиску новых путей совершенствования подготовки таких спортсменов на различных этапах многолетней тренировки с учетом индивидуальных особенностей динамики физиологической реактивности их организма.

ТАБЛИЦА 2.9 — Монопрепараты макро- и микроэлементов

Продукт (производитель)	Статус препарата	Форма выпуска	Содержание активного вещества
<b>Марганец</b>			
БиоМарганец (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	0,0125 г марганца аспарагината
<b>Цинк</b>			
Цинкас (Фармаполь, Польша)	ДД	Таблетки	0,03 г цинка гидроаспарагината
Цинкас форте (Фармаполь, Польша)	ДД	То же	0,15 г цинка гидроаспарагината
Цинктерал (Польша)	ЛС	» »	200 мг цинка сульфата
БиоЦинк (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	5 мг цинка в виде аспарагината
Цинкит (Верваг Фарма ГмбХ, Германия)	ЛС	Драже	3 и 10 мг цинка оксида
<b>Цинк + Медь</b>			
Цинкуприн (Фармаполь, Польша)	ДД	Таблетки	0,031 г цинка гидроаспарагината, 0,00286 г меди гидроаспарагината
Цинкуприн форте (Фармаполь, Польша)	ДД	То же	0,15 г цинка гидроаспарагината, 0,0143 г меди гидроаспарагината
<b>Медь</b>			
БиоМедь (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	0,007 г меди аспарагината
<b>Селен</b>			
Олигогал селен (ICN, Югославия)	ЛС	Таблетки	100 мкг селена
Селен-Актив (Россия)	ДД	То же	50 мкг селена в органической форме
Триовит (КРКА, Словения)	ЛС	» »	50 мкг селена в виде селенсодержащих дрожжей
Селенохел (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	50 мкг селена в виде селенметионина и селенцистеина
Окситекс (Верваг Фарма ГмбХ, Германия)	ЛС	Капсулы	50 мкг селена в виде селенсодержащих дрожжей
<b>Магний</b>			
Асмаг форте (Фармаполь, Польша)	ДД	Таблетки	500 мг магния гидроаспарагината
БиоМагний (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	285 мг магния аспарагината
Магне В <sub>6</sub> (Санофи, Франция)	ЛС	Таблетки № 50	500 мг магния лактата (в том числе магния 48 мг)
Магнесол (КРКА, Словения)	ЛС	Таблетки шипучие № 20	150 мг магния
Магнерот (Верваг Фарма ГмбХ, Германия)	ЛС	Таблетки	500 мг магния оротата (32,8 мг магния)
<b>Хром</b>			
Хромохел (АНО ЦБМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	100 мкг хрома в виде аспарагината
Хром пиколинат (ФЭТ-Х, Россия)	ДД	Сироп	5000 мкг мл <sup>-1</sup> хрома
<b>Железо</b>			
Сорбифер дурулекс (Эгис, Венгрия)	ДД	Таблетки	100 мг железа в виде сульфата
Мальтофер (Швеция)	ЛС	То же	100 мг железа в виде железа (III) полимальтозного комплекса
Тардиферон (Пьер Фабр, Франция)	ДД	» »	80 мг железа в виде сульфата



Продукт (производитель)	Статус препарата	Форма выпуска	Содержание активного вещества
Ферро-Фольгамма (Верваг Фарма ГмбХ, Германия)	ЛС	Капсулы	100 мг железа сульфата безводного (соответствует 37 мг железа)
Кобальт			
Различные формы выпуска витамина В <sub>12</sub>	ЛС		
Коамид	ЛС	Порошок, ампулы	100 мг кобальта дихлорникотинамида
Калий			
БиоКалий (АНО ЦВМ, Россия)	ДД	Капсулы, таблетки	300 мг калия аспарагината (10 мг К)
Калий "Пенистый"	ЛС		1,18 г смеси калия цитрата и калия бикарбоната
Калия хлорид	ЛС	Таблетки; 10 %-й и 4 %-й раствор	1 г на 100 мл; 0,4 г на 100 мл
Калий-нормин (Венгрия)	ЛС	Таблетки	1 г калия хлорида
Кальций			
Кальция лактат (Россия)	ЛС	То же	0,5 г кальция лактата
Кальция хлорид (Россия)	ЛС	5 %-й и 10 %-й раствор в ампулах	10 %-й раствор — по 5 и 10 мл кальция хлорида
Кальцид	ДД	Таблетки	0,4 г в виде яичной скорлупы
Витрум Кальциум + Витамин D <sub>3</sub>	ЛС	То же	1250 мг кальция карбоната (эквивалентно 500 мг кальция)
Кальция глюконат (Россия)	ЛС	Таблетки, 10 %-й раствор в ампулах; для детей: таблетки, 5 %-й раствор	0,5 г и 0,25 г кальция глюконата, 10 мл 10 %-го раствора кальция глюконата
Кальций-Д <sub>3</sub> Никомед	ЛС	Таблетки	1250 мг кальция карбоната (эквивалентно 500 мг кальция)
Кальций-Сандоз форте (Швейцария)	ЛС	То же	2,94 г кальция лактата глюконата, 0,30 г карбоната кальция (эквивалентно 500 мг ионизированного кальция)
Йод			
Йод-Актив (Россия)	ДД	» »	50 мкг йода

ТАБЛИЦА 2.10 — Витаминно-минеральные комплексы

Продукт (производитель)	Форма выпуска	Содержание активного вещества
Биовиталь (США—Франция)	Драже	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, РР, железо — 35,5 мг
Бэбивит с железом (США)	Сироп	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D РР, железо — 10 мг
Ван-э-дэй максимум (Германия)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, В, Е, Н, РР, железо — 18 мг, йод — 150 мкг, марганец — 2,5 мкг, медь — 2 мкг, молибден — 10 мкг, селен — 10 мкг, хром — 10 мкг, цинк — 15 мкг
Витамаунт для женщин (США)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , D, Е, Н, К, РР; кальций — 250 мг, магний — 50 мг, железо — 18 мг, медь — 2 мкг, цинк — 15 мкг
Витамаунт для мужчин (США)	То же	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , В, С, D, Е, К, РР; медь — 2 мкг, селен — 35 мкг, хром — 60 мкг, цинк — 22,5 мкг
Витамакс плюс с антиоксидантами (Арис, США)	Капсулы № 30	Магний — 35 мг, кальций — 55 мг, калий — 10 мг, фосфор — 25 мг
Витамин-15 Солко (Швейцария)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , В, С, D, Е, РР; кальций — 47,7 мг, магний — 4,2 мг, фосфор — 25,3 мг, железо — 6,6 мг
Виталюкс (США)	То же	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, В, К, Е, Н, РР; калий — 40 мг, кальций — 162 мг, магний — 100 мг, фосфор — 109 мг, бор — 150 мкг, ванадий — 10 мкг, железо — 16 мг, йод — 150 мкг, марганец — 2,5 мкг, медь — 2 мкг, молибден — 25 мкг, никель — 5 мкг, олово — 10 мкг, хром — 25 мкг, цинк — 15 мкг
Витрум (США)	Таблетки № 30; 100; 130	Магний — 100 мг, кальций — 162 мг, калий — 40 мг, фосфор — 125 мг, ванадий — 10 мкг, железо — 18 мг, йод — 150 мкг, кремний — 10 мкг, марганец — 2,5 мкг, медь — 2 мкг, молибден — 25 мкг, цинк — 15 мкг



Продукт (производитель)	Форма выпуска	Содержание активного вещества
Витрум плюс (США)	Таблетки № 30; 100; 130	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, К, Е, Н, РР; калий — 40 мг, кальций — 162 мг, магний — 100 мг, фосфор — 109 мг
Гериавит Фарматон (Швейцария)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, Р, РР; калий — 8 мг, кальций — 90,3 мг, фосфор — 70 мг, магний — 10 мг, железо — 10 мг, марганец — 1 мг, медь — 1 мг, фтор — 0,2 мг, цинк — 15 мг
Гериамин (Россия)	Таблетки	Цинк — 5 мг, марганец — 3 мг, хром — 100 мкг, селен — 60 мкг, медь — 1 мг
Глутамевит (Россия)	То же	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е, Р, РР; калий — 2,5 мг, кальций — 40 мг, железо — 10 мг, медь — 2 мг
Гумет-Р (Венгрия)	Сироп	Калий — 1,10 г, магний — 450 мг, железо — 420 мг, цинк — 300 мг, марганец — 90 мг, медь — 60 мг, ванадий — 15 мг, кобальт — 6 мг, молибден — 5,25 мг, селен — 3,75 мг
Дуовит (Словения)	Драже	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , В <sub>15</sub> , С, Е, РР; кальций — 15 мг, магний — 20 мг, фосфор — 12 мг, железо — 10 мг, марганец — 1 мг, медь — 1 мг, молибден — 100 мкг, цинк — 3 мг
Ипкавит-М (Индия)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Р; калий — 1 мг, кальций — 180 мг, магний — 1 мг, фосфор — 150 мг, железо — 5 мг, йод — 1,5 мкг, марганец — 0,01 мг, медь — 0,01 мг, цинк — 0,15 мг
Каль-с-вита (Кальцевита) (Швейцария)	Шипучие таблетки	Витамины: В <sub>6</sub> , С, D; кальций — 250 мг, натрий — 170 мг
Капли Береша Плюс (Венгрия)	Капли	Железо — 6,70 мг, цинк — 3,79 мг, натрий — 2,14 мг, магний — 1,35 мг, марганец — 1,02 мг, калий — 0,924 мг, медь — 0,848 мг, молибден — 0,634 мг, ванадий — 0,406 мг, никель — 0,362 мг, бор — 0,350 мг, фтор — 0,301 мг, хлор — 0,099 мг, кобальт — 0,083 мг
Квадевит (Украина)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , Е, Р, РР; кальций — 20 мг, медь — 1,5 мг
Кобидек Н (Германия)	Таблетки, капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е, РР; кальций — 80 мг, магний — 20 мг, железо — 7,4 мг, марганец — 0,65 мг, молибден — 0,2 мкг
Лайфпак Юниор (Франция)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , В <sub>15</sub> , С, Е, Н, РР; калий — 3 мг, магний — 0,92 мг, фосфор — 2,5 мг, железо — 30 мг, марганец — 100 мг, медь — 50 мг, селен — 1,25 мкг, фтор — 37 мкг, хром — 1,25 мкг, цинк — 375 мг
Матэрна (США)	То же	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, РР, Н; кальций — 250 мг, магний — 25 мг, железо — 60 мг, йод — 150 мкг, марганец — 5 мг, медь — 2 мг, молибден — 25 мкг, хром — 25 мкг, цинк — 25 мг
Мистермин (Россия)	» »	Цинк — 1,0 мг, марганец — 2 мг, хром — 100 мкг, селен — 40 мкг
Мультибионта плюс кальций и магний (Германия)	Шипучие таблетки	Витамины: В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е, Н, РР; кальций — 100 мг, магний — 50 мг
Мультибионта Юниор (Германия)	То же	Витамины: В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е; кальций — 150 мг, магний — 50 мг, железо — 3 мг
Нутрисан (Швейцария)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, РР; кальций — 150 мг, магний — 1 мг, железо — 20 мг, марганец — 0,5 мг, цинк — 0,2 мг
Ол-Амин (Бельгия)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, Н, РР; калий — 4,5 мг, магний — 25 мг, фосфор — 25 мг, железо — 10 мг, марганец — 0,5 мг, молибден — 140 мкг, цинк — 0,6 мг
Олиговит (Югославия)	Драже	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, РР; калий — 2,5 мг, кальций — 200 мг, магний — 3 мг, железо — 10 мг, марганец — 0,5 мг, медь — 0,5 мг, молибден — 0,1 мкг, фтор — 0,5 мг, цинк — 0,75 мг
Педивит Форте (Индия)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, РР; калий — 1 мг, кальций — 190 мг, магний — 1 мг, фосфор — 140 мг, железо — 5 мг, йод — 1,5 мкг, марганец — 10 мг, медь — 10 мг, цинк — 150 мг
Пленил (Франция)	Шипучие таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е, Н, РР; медь — 0,42 мг, селен — 0,25 мг, цинк — 1,43 мг
Поливит гериатрик (США)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е, К, РР; кальций — 130 мг, магний — 35 мг, фосфор — 100 мг, железо — 10 мг, йод — 1,50 мкг, селен — 70 мкг, цинк — 15 мг
Прегнавит (Германия)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, РР; кальций — 250 мг, железо — 30 мг
Супрадин Рош (Швейцария)	Драже	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С, D, Е, Н, РР; кальций — 50 мг, магний — 40 мг, фосфор — 50 мг, железо — 3,6 мг, марганец — 0,5 мг, медь — 0,4 мг, хром — 10 мкг, цинк — 3 мг
Триовит (Словения)	Капсулы	Витамины: А, С, Е; селен — 50 мкг



Продукт (производитель)	Форма выпуска	Содержание активного вещества
Уолш Поливит для взрослых (США)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , D, E, H, PP; калий — 37,5 мг, кальций — 130 мг, магний — 100 мг, фосфор — 100 мг, железо — 18 мг, йод — 150 мкг, марганец — 2,5 мг, медь — 2 мг, молибден — 10 мг, селен — 10 мг, хром — 10 мкг, цинк — 15 мг
Упсавит Мультивитамин (Франция)	Шипучие таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , C, E, H, PP, медь — 0,42 мг, селен — 25 мкг, цинк — 1,43 мг
Фенюльс (Индия)	То же	Витамины: В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , C, железо — 45 мг
Ферро-витап (Турция)	Капсулы	Витамины: В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , C, PP; железо — 200 мг
Ферромакс (Финляндия)	Драже	Железо — 18 мг, медь — 1 мг, цинк — 4 мг
Ферро-Фольгамма (Верваг Фарма ГмбХ, Германия)	Таблетки	Железа сульфат безводный — 100 мг (соответствует 37 мг железа)
Центрум (США)	Капсулы	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , C, D, E, H, K, PP, калий — 40 мг, кальций — 162 мг, магний — 100 мг, фосфор — 125 мг, ванадий — 10 мкг, железо — 18 мг, йод — 150 мкг, кремний — 10 мкг, марганец — 2,5 мг, медь — 2 мг, молибден — 10 мкг, никель — 5 мкг, олово — 10 мкг, селен — 25 мкг, хлор — 36,3 мг, хром — 25 мкг, цинк — 1,5 мг
Эндур VM (США)	Таблетки	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , C, D, E, H, PP, кальций — 100 мг, магний — 50 мг, фосфор — 56 мг, йод — 150 мкг, марганец — 5 мг, медь — 2 мг, селен — 15 мкг, хром — 5 мкг, цинк — 15 мг
Юникап М (США)	То же	Витамины: А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , C, D, PP, калий — 5 мг, кальций — 35 мг, магний — 5 мг, железо — 10 мг, йод — 150 мкг, марганец — 1 мг, медь — 1 мг

## ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

В клинической практике давно известны и все большее распространение получают препараты, обладающие сорбционно-детоксикационными свойствами — энтеросорбенты.

Слово “энтеросорбция” означает внутреннее очищение или поглощение внутри кишечника. В основном энтеросорбция используется в тех случаях, когда в организме накапливается избыточное количество метаболитов, характеризующихся токсическим воздействием на органы и системы. Однако некоторые энтеросорбенты обладают еще и цитопротективным действием благодаря способности защищать поверхность слизистой оболочки пищеварительного канала от агрессивных механических и химических воздействий, а также от влияния патогенной микрофлоры. В силу своих физико-химических свойств энтеросорбенты не только имеют способность связывать различные токсические метаболиты, тяжелые металлы, бактериальные токсины и т. п., но и могут служить матрицей для изготовления комплексных, иммобилизованных лекарственных средств, включающих антибиотики, цитостатические препараты, ферменты, витамины, минералы.

При этом следует четко представлять, что детоксикация не всегда обусловлена сорбционными свойствами препарата. Опосредованным детоксикационным действием, кроме энтеросорбентов, могут обладать, прежде всего, мембранопротекторные и антиоксидантные препараты, а также

ингибиторы протеолитических ферментов, т. е. те лекарственные средства, которые способны разорвать цепь накопления токсических метаболитов в любом ее звене.

Неотъемлемым свойством истинных энтеросорбентов является отсутствие избирательности по отношению к различным токсическим метаболитам, точнее, индивидуальная избирательность выражается в возможности связывать такие метаболиты эндо- и экзогенного происхождения лишь определенной молекулярной массы, что зависит от размера пор или длины волокон энтеросорбента. Структура и происхождение токсических метаболитов на эффективность истинного энтеросорбента практически не влияют.

Кроме этого, существуют лекарственные средства, также обладающие адсорбционными свойствами, но только в отношении определенных токсинов, и применяющиеся, согласно фармакологическим справочникам (Машковский, 2006), в первую очередь как антацидные и антидиарейные препараты (смекта, маалокс, альмагель и т. п.), т. е. при достаточно узком спектре патологических состояний. С нашей точки зрения, несмотря на имеющиеся, хотя и слабо выраженные, сорбционные свойства, препараты такого рода не следует относить к классу именно энтеросорбентов, однако для полноты представления о веществах, обладающих сорбционными свойствами, названные лекарственные средства будут перечислены и кратко описаны в этом разделе.



Энтеросорбция — это один из методов эфферентной терапии — терапии выведения. Методы выведения токсических веществ как лечебные методы были известны с древних времен. Так, широко применялись различные водные процедуры, бани, массаж, кровопускание и прием средств, способных поглощать вредные вещества.

Современные методы эфферентной терапии более разнообразны и сложны:

- гемодилюция с форсированием диуреза;
- кишечные промывания и кишечный диализ;
- вульнеросорбция;
- перитонеальный диализ;
- экстракорпоральное окисление крови (электрохимическое окисление, озонотерапия);
- перфузия крови через ксеногенные органы (печень, почки, легкие, селезенка);
- гемодиализ;
- ультрагемофильтрация;
- плазмаферез (гравитационный и мембранный) и плазмосорбция;
- гемосорбция (гемокарбоперфузия);
- лимфодренаж и лимфосорбция;
- ликвосорбция.

Однако все перечисленные методы эфферентной терапии являются инвазивными, в той или иной степени травматичными и имеют ряд противопоказаний для применения.

В отличие от указанных методов эфферентной терапии метод энтеросорбции, основанный на пероральном приеме медикаментозных средств, способных адсорбировать в пищеварительном канале различные токсические вещества эндо- и экзогенного происхождения, не вступая с ними в химическую реакцию, является одним из самых безопасных, практически не имеющих противопоказаний и при этом высокоэффективным.

#### История создания энтеросорбентов

Для этих целей в древности использовали золу, древесный уголь, грунтовые глины (глинистые алюмосиликаты). Значительно позже, в XVIII в., эти вещества получили название адсорбентов (поглотителей, от слова “адсорбция” — поглощение). Например, в Древнем Египте более трех тысяч лет назад использовали уголь для приема внутрь и для наружного применения при лечении ран и ожогов. Целительные свойства адсорбентов знали врачи Древней Греции, в том числе и Гиппократ. В Древней Руси древесным углем и порошком присыпали раны, толченый уголь давали внутрь детям и взрослым при отравлениях и поносах. Так, согласно литературно-исторической версии, назна-

чение знахарем березового угля продлило жизнь канонизированного князя Александра Невского после его возвращения из Золотой Орды.

Известный в XVI в. врач Мишель де Нострадам (Нострадамус) для борьбы с чумой успешно использовал “розовые пилюли” следующего состава: опилки молодого кипариса, гвоздика, аир, ирис, деревянистое алоэ, порошок из сушеных лепестков роз. С современной точки зрения, данную композицию можно рассматривать как комбинированный фитоэнтеросорбент.

В XVIII в., когда были открыты и количественно охарактеризованы некоторые сорбционные свойства активированных углей, Т. Е. Ловиц в Санкт-Петербурге подвел теоретическую базу под этот метод, ныне именуемый методом энтеросорбции. Прием углей оказался эффективным как при различных заболеваниях (эндотоксикоз), так и при острых отравлениях (экзотоксикоз).

На тот момент этот метод не был лишен побочных явлений: при приеме внутрь веществ-адсорбентов часто возникали констипационные явления (запоры), которые резко ухудшали состояние больных и являлись тем фактором, который препятствовал широкому использованию данного метода лечения. Как следствие этого, в начале XIX в. прием углей сопровождался одновременным назначением слабительных солей для купирования констипационного синдрома. В период Второй мировой войны адсорбенты на основе лигнина широко применяли для лечения диспепсий у военнослужащих.

Особое развитие метод энтеросорбции получил в послевоенный период. В это время в качестве адсорбентов начали широко использовать вещества с развитыми сорбционными свойствами — различные ионообменные компоненты и субстанции. Создавались энтеросорбенты, предназначенные для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, сорбции холестерина и желчных кислот при атеросклерозе. Однако, несмотря на это, к 70–80-м годам XX ст. в качестве официального энтеросорбента был зарегистрирован практически только один — активированный уголь (карболен).

Ситуация начала кардинально изменяться после 70-х годов, когда в результате широких и целенаправленных научных исследований ученых СССР, главным образом Украины, России и Белоруссии, были созданы адсорбенты новых поколений, обладающие уникальными поглотительными свойствами, а следовательно, и терапевтическими



возможностями. В 1979 г. начинается новая глава в развитии энтеросорбции, связанная с работами по синтезу и изучению микросферных энтеросорбентов на основе синтетических активированных углей (КАУ и СКН). Было показано, что при их использовании можно снизить повреждающее действие порошкообразных углеродных сорбентов на слизистую оболочку пищеварительного канала.

Так были созданы новые углеродные энтеросорбенты — угли марки КАУ (косточковый активированный уголь), синтетические сферические и гранулированные угли — СКН, СУГС, СУМС, СКАН, СКТ-6А, ИГИ, ФАС, ВНИИТУ, СКН-2М, а позже ионообменные материалы и смолы (кайексилит, холестирамин). К концу 80-х — середине 90-х годов прошлого века получили разрешение и были введены в медицинскую практику энтеросорбенты на основе высокодисперсного оксида кремния (полисорб), волокнистых форм пиролизованной целлюлозы (полифепан), лигнина (лигносорб) и поливинилпирролидона (энтеродез, энтеросорб), полученные по специальной технологии из морских бурых водорослей или альгинатов (альгисорб), и ряд других синтетических и природных полимеров. Для нужд военно-промышленного комплекса украинскими учеными под руководством И. М. Самодумовой и Ю. Н. Шевченко был создан уникальный по своей поглотительной способности кремниевый энтеросорбент на основе полиметилсилоксана (энтеросгель).

В дальнейшем были разработаны еще более совершенные активированные углеродные материалы и волокнистые энтеросорбенты на их основе. К ранним (1985—1988 гг.) волокнистым энтеросорбентам относятся ваулен, актилен, АУВМ-Днепр-МН и ВЭСТА, а к более поздним разработкам 1990—1994 гг. — белосорб-П, энсорал и энсорал-С (в Украине не зарегистрированы), карбэдон, карбэдон-М.

Работы по разработке дальнейших поколений сорбентов медицинского назначения на основе новых субстанций и их промышленное освоение были практически прекращены после распада СССР, лишь относительно недавно появились аналоги белосорб-П, такие, как карболайн и ультрасорб на основе углеродных активированных волокон.

Необходимо отметить, что при создании энтеросорбентов последних генераций учитывались задачи, связанные не только с детоксикационным действием, но и с наличием окислительного стресса. В спорте, например, этот фактор при-

обретает особый характер в связи с необходимостью длительного поддержания высокого парциального давления кислорода. Для решения этой задачи были использованы нетрадиционные для фармации материалы и приемы: во-первых, это особая специальная универсальная фармацевтическая субстанция — углеродные микроволокна; во-вторых, адекватные лекарственные формы в виде микрогранул и мягких болюсных таблеток.

Мягкая болюсная форма микрогранул белосорба или таблеток энсорала позволяет сохранить и реализовать в пищеварительном канале потенциальные свойства специальной субстанции — углеродных микроволокон, реализовать в комплексе задачи по поддержанию, усилению и усовершенствованию системы антиоксидантной защиты организма, поскольку микроволокна изготовлены из структурированного высокочистого углерода, модифицированного кластерными вкраплениями микрочастиц диоксида кремния.

Углерод имеет цилиндрическую форму — форму самих микроволокон, поверхность и внутренний объем которых буквально испещрен порами различного размера — от нескольких микрон до нескольких десятков ангстрем — и конфигурации, взаимосвязанных и образующих огромную сеть микрокапилляров, обладающих в сумме гигантской удельной площадью поверхности, лежащей на грани теоретически возможных удельных поверхностей для твердых тел —  $1500\text{--}2500\text{ м}^2\cdot\text{г}^{-1}$ . В таком объекте, полученном в условиях высоких температур ( $1000\text{ }^\circ\text{C}$ ), на различных этапах их получения на микроуровне во внутренней структуре возникают так называемые дефектные места — участки внутри пор, содержащие некомпенсированные валентности углеродных гексагональных циклов. Это “ловушки” свободных радикалов. Они хорошо обнаруживаются таким точным методом анализа, как электронный парамагнитный резонанс (ЭПР). Интересно отметить, что интенсивность сигнала ЭПР прямо пропорциональна содержанию свободных радикалов. Для микроволокон она прямо пропорциональна степени развития внутренних пор, т. е. удельной поверхности. Следовательно, с возрастанием поглотительных свойств микроволокон возрастают и их антиоксидантные свойства. Эта особенность была обнаружена и использована разработчиками препаратов при изготовлении субстанции — углеродных микроволокон.

Малый размер микроволокон имеет немаловажное значение, поскольку не только увеличивает количество частиц в разовой дозе препарата,



но и уменьшает расстояние от внешней поверхности микроволокна к внутренним областям его углеродной структуры, содержащей “дефектные” места — активные центры сорбции и доноры свободных радикалов. Среди всех известных аналогов только у энтеросорбентов пятого поколения имеется столь малый размер частиц, позволяющий углеродным микроволокнам максимально реализовать весь потенциал своих “углеродных” возможностей в адсорбционном, химическом, электрохимическом и физическом отношениях, гарантируя при этом отсутствие их проникновения через кишечную стенку (размер — более 5 мкм). Небезынтересно, что размер частиц у других энтеросорбентов, независимо от природы происхождения субстанций, составляющих их основу, намного превышает таковой для данных энтеросорбентов и составляет, например, для углеродных препаратов типа СКН или КАУ около 200—600 мкм (на два порядка выше), а для неуглеродных типа энтеросгель или полифепан — еще больше из-за набухания их частиц в кишечнике.

Энтеросорбенты отличались друг от друга и от поколения к поколению все более совершенными и разнообразными адсорбционными свойствами, а также дополнительными не только сорбционными, но и так называемыми опосредованными лечебными эффектами. Особую роль при создании и клинической апробации энтеросорбентов новейших поколений сыграли коллективы ученых и специалистов Института проблем материаловедения НАН Украины, Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Института онкологии АМН Украины, Института радиационной медицины АН Республики Беларусь, производственного комплекса УРАЛ-2 Светлогорского производственного объединения “Химволокно”, Института физико-химической медицины РАН, Российской военно-медицинской академии, Ленинградского технологического института им. Ленсовета, Ленинградского НИИ химических волокон и композиционных материалов, Центрального военно-медицинского управления МО России и других учреждений.

Многочисленные научные исследования, проведенные в начале 90-х годов XX в., и клиническая апробация отечественных энтеросорбентов в последующие годы показали, что в некоторых случаях пероральный прием энтеросорбентов позволяет достичь результатов, характерных для такого высокоэффективного метода эфферент-

ной терапии, как гемосорбция, для проведения которой требуется сложная аппаратура. Кроме того, гемосорбционная детоксикация имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний, является достаточно травматичной инвазивной процедурой.

Следует отметить, что аналогичные разработки в этот и последующие периоды в других странах существенно отставали от разработок энтеросорбентов в СССР. Это объясняется тем обстоятельством, что в этой стране практически все разработки энтеросорбентов в той или иной степени имели отношение или курировались военно-промышленным комплексом, входили в программы оборонного значения и создавались для чрезвычайных ситуаций (атомная, химическая или бактериологическая атака на СССР). В итоге имеющиеся сегодня зарубежные энтеросорбенты обладают существенно более низкими сорбционными и детоксикационными параметрами, чем энтеросорбенты, выпускаемые в Украине, России и Республике Беларусь.

Прием волокнистых сорбентов и энтеросорбентов на основе полиметилсилоксана ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС (1986 г.) позволил в ряде случаев достичь клинических результатов, сопоставимых по эффективности с пересадкой костного мозга. Метод энтеросорбции оказался высокоэффективным и для контингента служащих Военизированных горноспасательных частей Донбасса при ликвидации различных катастроф (1988—1995 гг.).

На основе обширных клинических результатов за последние годы вышли в свет многочисленные книги и научные работы, посвященные проблемам энтеросорбции и возможностям современных энтеросорбентов.

#### **Показания к энтеросорбции**

Сферы применения энтеросорбции сегодня широки и многообразны.

*Во-первых*, профилактика патологических состояний, в основе которых лежат проявления экзо- и эндотоксикоза, путем связывания, предотвращения всасывания и прерывания пути циркуляции радионуклидов, ксенобиотиков, аллергенов.

*Во-вторых*, терапия заболеваний органов пищеварения с нарушением барьерной функции слизистых оболочек пищеварительного канала, количественного и качественного состава бактериальной микрофлоры (диспепсии, дизентерия, дисбактериозы, острые отравления и другие поражения кишечника).



*В-третьих*, это профилактика и терапия заболеваний, связанных с нарушениями обменных процессов (атеросклероз, сахарный диабет, желчнокаменная и почечнокаменная болезнь и др.).

*В-четвертых*, лечение заболеваний, в основе которых лежит нарушение иммунного статуса (бронхиальная астма, ревматизм, системная красная волчанка и др.).

*В-пятых*, это интенсивная терапия эндогенных интоксикаций различного генеза со снижением функционального состояния органов природной детоксикации (гнойно-септические процессы, в том числе, послеоперационные; онкологические болезни и последствия специфической терапии, токсикозы беременных и др.).

*В-шестых*, возможность и целесообразность использования при физических, химических и механических поражениях (лучевая болезнь, ожоговая болезнь, синдром сдавления или краш-синдром, травматическая болезнь и др.).

Следует подчеркнуть, что на практике такое деление приобретает некоторую условность в связи с комплексностью проявлений интоксикации различного генеза.

В некоторых работах показана высокая теоретическая и практическая значимость современных энтеросорбентов для спортсменов и спортивной медицины. Специфика современного спорта и особенности современной спортивной фармакологии во многом определяют потребность в применении метода энтеросорбции в системе медикаментозного обеспечения тренировочной и соревновательной деятельности.

Метод энтеросорбции по сравнению с инвазивными методами, в частности, гемосорбцией, имеет следующие преимущества:

- отсутствие необходимости оперативного вмешательства на кровеносных сосудах и связанного с этим риска возможных осложнений;

- отсутствие прямого повреждающего действия в отношении биологических жидкостей (кровь, лимфа);

- простота применения и возможность широкого использования при амбулаторном лечении, в полевых и домашних условиях, во время тренировки и соревнований;

- практически полное отсутствие противопоказаний и побочных эффектов.

#### Классификация энтеросорбентов

В основу классификации энтеросорбентов, а также и других лекарственных средств с узкими адсорбирующими свойствами, могут быть положены следующие признаки.

I. По типу субстанции, составляющей их основу:

- на основе углерода — уголь активированный, уголь активированный СКН, карболонг, микросорб, сорбовит-К, белосорб-П, карболайн, карбэдон, панзисорб, энсорал, энсорал-С, ультра-сорб и др.;

- на основе кремния — аттапульгит, аэросил, атоксил, полисорб-МП, энтеросгель, силард, силикс;

- на основе поливинилпирролидона — энтеродез, энтеросорб;

- на основе лигнина — лигносорб, полифепан, билигнин, фильтрум;

- на основе целлюлозы — микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), карбюлоза;

- на основе хитина — хитин, хитозан;

- на основе бурых морских водорослей — альгисорб;

- на основе анионообменных смол — кайексилит, холестирамин;

- на основе природных пищевых волокон — отруби злаковых, целлюлоза, альгинаты (детоксал), пектины (полисорбовит-50, полисорбовит-95);

- на основе торфа — сиал-С и большинство зарубежных энтеросорбентов, не зарегистрированных в Украине;

- на основе алюмосиликатов, глиноземов, природных минералов — смекта, каопектат, каолин, белая глина, алюминия гидроксид, альмагель, гастрал, сукральфат, силикагель, цеолит, ноолит.

II. По структурно-сорбционным характеристикам:

- высокодисперсные порошки, в том числе порошки микроволокон с высокоразвитой (до  $1000-2500 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ ) площадью поверхности;

- пористые сорбенты, которые характеризуются наличием петли гистерезиса на кривой сорбция-десорбция и, в свою очередь, подразделяются на сорбенты, содержащие поверхностные поры (угольные), и сорбенты со структурой пористо-глобулярной матрицы.

III. По консистенции:

- твердые порошкообразные сорбенты — ксерогели;

- субстанции, набухающие в воде;

- гидрогели и лиогели;

- взвеси — суспензии в растворах.

IV. По химической природе поверхности:

- с гидрофильной сорбционной поверхностью частиц, имеющие высокое сродство к органическим соединениям за счет расположения на поверхности кислородсодержащих групп ( $=\text{C}=\text{O}$ ;  $=\text{C}-\text{OH}$ ;  $=\text{CHO}$  и др.);



- с гидрофобной сорбционной поверхностью частиц, имеющие высокое сродство к органическим соединениям за счет расположенных на поверхности органических радикалов ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$  и т. п.);

- имеющие смешанную гидрофильно-гидрофобную поверхность, которая сформирована кислородсодержащими группами и органическими радикалами.

Существуют и другие классификации энтеросорбентов.

1. В зависимости от лекарственной формы:

- гранулы (СКН, АДБ, СКТ-АВЧ, белосорб-гранулы);
- порошки (белосорб-П, энтеросорб, хитин, каолин, карболен и др.);
- таблетки (карболен);
- болюсы (белосорб, карболайн, панзисорб, энсорал, энсорал-С, карбэдон);
- пасты;
- гели (энтерогель);
- взвеси;
- коллоиды (энтеродез, полифепан, альмагель);
- жидкости (абсорбенты) — альбумин, глицин и др.;
- инкапсулированные лекарственные формы (только импортные препараты);
- дражированные лекарственные формы (белосорб);
- диетические добавки (пектины, МКЦ, хитин, хитозан).

2. В зависимости от химической структуры:

- активированные угли;
- силикагели;
- цеолиты;
- алюмогели;
- алюмосиликаты;
- карбиды;
- оксидные и другие неорганические сорбенты;
- пищевые волокна;
- органоминеральные и композиционные сорбенты;

- растворы полимеров (белков).

3. В зависимости от механизмов сорбции:

- адсорбенты;
- абсорбенты;
- ионообменные материалы;
- сорбенты с сочетанными механизмами действия;
- сорбенты, обладающие каталитическими свойствами.

4. В зависимости от селективности:

- селективные монофункциональные;
- селективные би- и полифункциональные;
- неселективные.

5. По типу регистрации субстанции, составляющей их основу, и лекарственной формы — диетические добавки и фармакологические препараты.

6. По группам — исходя из истории и времени создания энтеросорбентов, а также их эволюции, т. е. первого, второго, третьего, четвертого и пятого поколений.

В зависимости от того, каким комплексом характеристик обладает тот или иной сорбент, проявляются его терапевтические свойства как энтеросорбента. Анализируя предлагаемые сорбенты и клинические требования к ним, можно выделить комплекс свойств, присущих “идеальному” энтеросорбенту:

- нетоксичность. Препараты в процессе прохождения пищеварительного канала не должны разрушаться (биодеструктурироваться) до компонентов, которые при всасывании способны оказывать прямое или опосредованное действие на органы и системы организма;
- отсутствие повреждающего (механического, химического) действия на слизистые оболочки полости рта, пищевода, желудка, кишечника;
- высокая биосовместимость с тканями, кровью и другими биосубстратами организма;
- хорошая эвакуация из кишечника и отсутствие обратных эффектов. Прием энтеросорбентов не должен сопровождаться активизацией процессов, вызывающих диспепсические явления;
- высокая адсорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам химуса; для неселективных сорбентов должна быть сведена к минимуму возможность потери организмом полезных компонентов (белков, витаминов, ферментов, микроэлементов);
- селективная сорбция токсических метаболитов средней молекулярной массы;
- отсутствие десорбции веществ в процессе эвакуации и изменения рН среды, способной привести к неблагоприятным проявлениям;
- удобная фармацевтическая форма препарата, позволяющая применять его в течение длительного времени, отсутствие отрицательных органолептических свойств сорбента;
- благоприятное влияние или отсутствие негативного воздействия на процессы секреции и биоценоз пищеварительного канала;



- способность к полипотентному лечебному терапевтическому воздействию. Наличие и возможность реализации одновременно и параллельно широкого спектра лечебных эффектов различной природы и типа для гармоничного и всестороннего влияния на организм как саморегулирующуюся систему с оптимальным эндоэкологическим равновесием.

Этим требованиям в наибольшей степени соответствуют энтеросорбенты последних поколений.

#### Роль энтеросорбентов в детоксикационных процессах организма

Системой детоксикации организма следует считать комплекс биохимических и биофизических реакций, направленных на обезвреживание и элиминацию (выведение) эндогенных токсических метаболитов и экзогенных токсических веществ, а также продуктов их трансформации, за пределы организма.

Эндогенные токсические метаболиты — это вырабатываемые самим организмом при нормальных условиях или заболеваниях токсические продукты его жизнедеятельности, бактериальные токсины, которые выделяет находящаяся внутри организма патогенная микрофлора, экзогенные — проникающие в организм из внешней среды с пищей, воздухом, водой; продукты биотрансформации лекарственных препаратов; природные и синтетические яды. Основными органами природной детоксикации являются печень, почки, легкие. Кроме того, в зависимости от генеза, характера и структуры токсических веществ детоксикация в организме обеспечивается кооперативным функ-

ционированием физиологических систем — иммунной (кровь), монооксигеназной (печень) и экскреторными (пищеварительный канал, легкие, почки, кожа и др.).

На рисунке 2.10 показаны особенности всасывания и специализации различных отделов пищеварительного канала в отношении детоксикационных процессов. В зависимости от отдела пищеварительного канала в нем происходят различные процессы и всасывание различных компонентов пищи. Энтеросорбенты должны обеспечивать свою функцию в этих отделах, которые отличаются друг от друга различными значениями pH среды.

В слизистой оболочке кишечника непрерывно происходит транспорт веществ, который характеризуется направленностью и осуществляется как через кишечную стенку внутрь организма, так и изнутри организма внутрь кишечника. Таким образом, реализуются процессы всасывания и выделения, при этом происходят разнообразные физико-химические и биологические процессы при содействии различных мембран, вен и лимфатических капилляров.

#### Механизмы лечебного действия энтеросорбентов

##### 1. Прямое действие энтеросорбентов:

- сорбция ядов и ксенобиотиков, попадающих *per os*;
- сорбция веществ, участвующих в гепато- и гемоэнтеральной циркуляции, поступающих в желудочно-кишечный тракт с пищеварительными соками путем секреции и других механизмов массообмена;

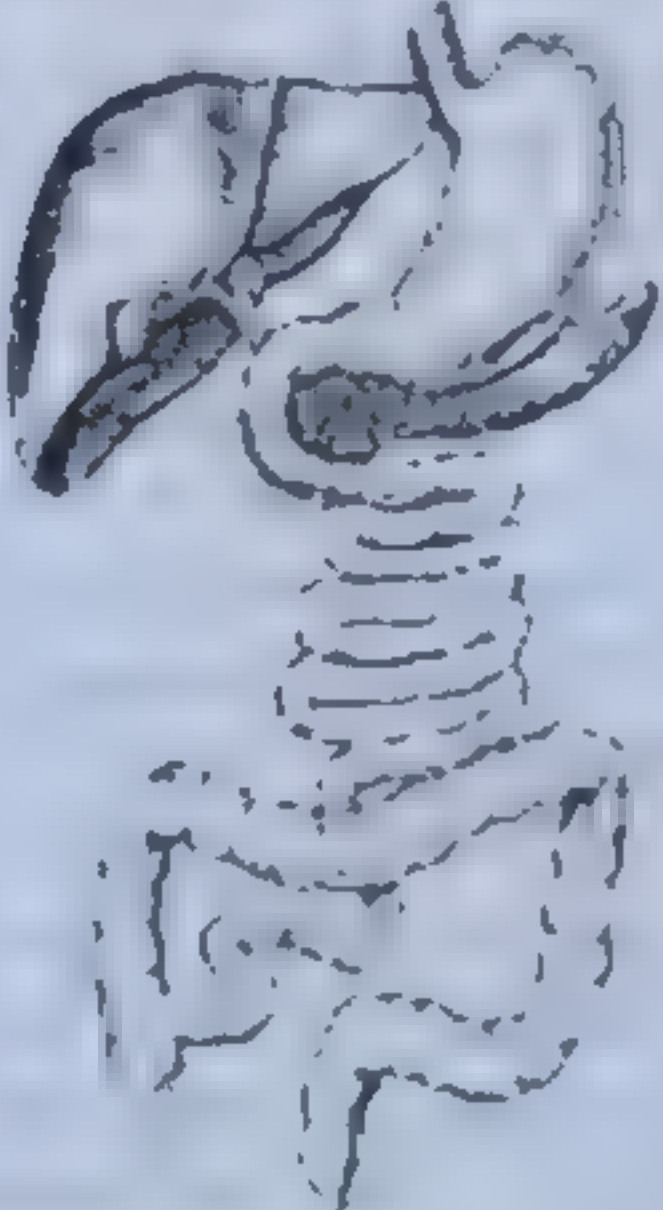
	Сорбат	pH	Основные ферменты	Преимущественное всасывание
	Ксенобиотики Продукты секреции	1,5—3	Пепсин	Вода Спирты Электролиты (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , P <sup>2+</sup> )
	Желчные кислоты Холестерол Пищевые аллергены Ферменты Пигменты Продукты гидролиза Уремические компоненты Газы	7,2—8,2	Трипсин Липаза Амилаза Пептидазы	Сахара Электролиты (Ca <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> ) Аминокислоты Пептиды Жиры Витамины
	Микробы Бактериальные токсины Индол, скатол Газы	8—9	Те же в малых количествах	Вода Сахара Витамины Электролиты

РИСУНОК 2.10 — Особенности сорбции в различных отделах пищеварительного канала в зависимости от pH среды, ферментного состава и всасывания компонентов



- сорбция веществ, образующихся в кишечнике при гидролизе пищи;

- сорбция биологически активных веществ, участвующих в регуляции функции органов пищеварения;

- сорбция микроорганизмов и их токсинов;

- связывание газов;

- раздражение рецепторных зон и стимуляция функциональной активности органов пищеварения;

- изменение в сторону нормализации консистенции химуса.

II. Опосредованное действие энтеросорбентов:

- предотвращение и ослабление токсических и аллергических реакций;

- профилактика соматогенной стадии экзотоксикозов;

- функциональная разгрузка органов детоксикации;

- коррекция массообменных процессов;

- устранение дисбактериозов;

- санация язв и стимуляция регенерации;

- устранение метеоризма и улучшение кровоснабжения кишечника;

- восстановление систем гуморальной регуляции организма.

При различных токсемиях возрастает нагрузка на органы природной детоксикации и экскреции: печень, почки, легкие. В свою очередь, нарушение функции этих органов и накопление в крови токсических продуктов метаболизма влечет за собой повышенное выделение их в просвет пищеварительной трубки. Посредством такого взаимодействия органов и систем на фоне относительной функциональной специализации возможны перераспределение метаболической нагрузки и усиление роли органов пищеварительного канала в детоксикации и выделении продуктов обмена, включение кишечника в дополнительные звенья регуляции гомеостаза. Эту способность можно усилить путем введения энтеросорбентов, связывающих токсические компоненты химуса.

#### Фармакодинамика энтеросорбции

Действие энтеросорбентов при поступлении в организм включает несколько взаимосвязанных этапов:

- связывание токсических веществ, поступающих в просвет кишечника из крови, и предупреждение таким образом их обратного всасывания;

- очищение пищеварительных соков, содержащих значительное количество токсических веществ;

- модификация липидного и аминокислотного спектров содержимого кишечника за счет избирательной сорбции некоторых аминокислот, свободных жирных кислот и др.;

- адсорбция и удаление из организма токсических веществ, образующихся непосредственно в кишечнике;

- биотрансформация высокотоксичных продуктов в менее токсичные или даже нетоксичные вещества.

Сорбенты, являясь центрами концентрации и переноса элементов кишечного содержимого, выступают в качестве катализаторов ферментов, способствуют лучшему взаимодействию продуктов жизнедеятельности организма, ферментов, витаминов и других веществ, ускоряя процесс их биотрансформации и уменьшая количество промежуточных метаболитов. Это ускорение происходит за счет увеличения поверхности границы раздела "твердое вещество—жидкость" (сорбент—содержимое кишечника). При этом имеет значение геометрическая поверхность сорбента, с которой взаимодействуют крупные белковые молекулы, например, ферменты, а удельная поверхность средних и малых пор (мезо- и микропор) не играет роли, поскольку для крупных молекул доступны только макропоры.

Таким образом, энтеросорбенты выступают в роли активатора каталитических процессов биотрансформации токсических веществ в менее токсичные метаболиты. Этот механизм должен иметь большое значение для молекул небольшой молекулярной массы, которые способны проникать в глубину сорбента. Роль непосредственного катализатора за счет активации окислительных реакций, дезактивации пероксидных соединений, трансформирования молекул может играть содержащийся в порах сорбента кислород. Поскольку в реакциях такого типа катализатор остается неизменным, эти процессы наблюдаются в течение всего времени нахождения сорбента в кишечнике, т. е. по механизму действия энтеросорбент является химически инертным соединением и не вступает в химические реакции с веществами, которые на нем адсорбируются.

Кроме того, элиминация токсических веществ, образующихся в кишечнике, оказывает положительное воздействие на печень, почки, улучшая их функциональное состояние, а также деятельность сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено известной способностью токсических метаболитов, в первую очередь, молекул средней молекулярной массы (так называемых средних молекул) деструк-



тировать или существенно нарушать функциональное состояние плазматической мембраны гепато- и кардиоцитов, эритроцитов и других клеток.

Немаловажным для оценки эффективности энтеросорбции следует считать нормализацию липидного спектра при введении энтеросорбентов — снижение уровня свободного холесте-

ла, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности. При этом энтеросорбенты не оказывают никакого побочного действия, характерного для других липид-снижающих лекарственных средств (статины, фибраты).

Энтеросорбенты на основе углерода ( $C_{12}$ ) представлены в таблице 2.11.

ТАБЛИЦА 2.11 — Перечень энтеросорбентов и краткая характеристика отдельных препаратов

№ п/п	Название	Состав, основа	Особенности
1	Уголь активированный	Активированный уголь на основе березовой древесины Форма выпуска: порошок	Препарат узкого действия: сорбционные свойства ограничены и слабо выражены Вызывает негативные побочные эффекты и констипационный синдром при приеме
2	Уголь активированный	Активированный уголь на основе березовой древесины Форма выпуска: таблетки, содержащие угля активированного 0,5 или 0,25 г, наполнители (крахмал, желатин, сахарный сироп и др.)	Препарат узкого действия, сорбционные свойства ограничены и слабо выражены Вызывает негативные побочные эффекты и констипационный синдром при приеме
3	Угля активированного таблетки	Угли из дробленых некондиционных активированных углей карболена, КАУ, подходящие по требованиям под уголь карбонен Форма выпуска: таблетки по 0,25 г	Широко известный неспециалистам вид активированных углеродных препаратов в таблетках
4	Уголь активированный "КМ"	Форма выпуска: таблетки по 0,25 г	По сравнению с таблетками угля активированного "КМ" обладает большей адсорбирующей способностью. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав, в 2 раза повышает адсорбционные свойства угля, а белая глина улучшает способность таблеток распадаться при поступлении в желудок
5	СГС-01-Э	Сферические гранулированные синтетические сорбенты типа СКН Форма выпуска: гранулы	Вызывают неприятные ощущения при приеме, создают негативную механическую нагрузку на пищеварительный канал, используются в больших дозировках
6	Уголь активированный "СКН"	Сферические гранулированные синтетические макропористые сорбенты на основе угля из сульфосодержащих сополимеров Форма выпуска: гранулы в изотоническом растворе натрия хлорида во флаконах по 250 и 400 мл	Вызывает неприятные ощущения при приеме, создает негативную механическую нагрузку на пищеварительный канал, используется в больших дозировках Основное назначение углей "СКН" — гемосорбенты
7	КАУ (КАУ-1, КАУ-2)	Косточковый активированный уголь на основе костей животных и косточек фруктов, а также скорлупы орехов Форма выпуска: порошок в изотоническом растворе натрия хлорида во флаконах по 250 и 400 мл	Вызывает неприятные ощущения при приеме, создает негативную механическую нагрузку на пищеварительный канал, используется в больших дозировках Основное назначение углей КАУ — гемосорбенты
8	Карболонг	То же, что и КАУ, только с коммерческим названием Форма выпуска: порошок в пакетиках по 5 и 10 г; в пакетах по 100 и 150 г	Обладает высокой адсорбционной способностью Эффективен при широком спектре патологий интоксикационного генеза. Высокие разовые дозировки при приеме
9	Карбовит	То же, что и КАУ, только с коммерческим названием	Препарат широкого спектра действия. Эффективен при широком спектре патологий интоксикационного генеза. Высокие дозировки (5 — 10 г на прием)
10	Карболен	То же, что и "Уголь активированный" Форма выпуска: таблетки по 0,5 г	Прием сорбента сопровождается выведением из организма белков, гормонов, витаминов, ферментов, микроэлементов, что требует проведения заместительной терапии
11	Карбактин	Порошковый препарат на основе синтетического угля активированного ФТД-Д Форма выпуска: порошок во флаконах по 100 и 200 г, в пакетиках по 5 и 10 г	Имеет слабые адсорбционные свойства. Прием сопровождается большой механической нагрузкой на пищеварительный канал Побочные эффекты: диспепсии, констипационный синдром, снижение всасывания других лекарственных препаратов в кишечнике. Используется в высоких дозировках



№ п/п	Название	Состав, основа	Особенности
12	Микросорб Микросорб-п	Сферические гранулированные синтетические сорбенты типа КАУ с размером гранул от 0,1 до 1,0 мкм Форма выпуска: гранулы	То же, что и для Карболонга
13	СУГС	Активированный макропористый уголь на основе синтетического сополимера стирола и дивинилбензола Форма выпуска: гранулы во флаконах и пакетах	Имеет низкие адсорбционные свойства, неудобен при приеме. Используется в больших дозировках Травмирует слизистую оболочку пищеварительного канала Используется также как гемосорбент
14	KIHLE- COMPRETEN	Активированный уголь производства фирмы 'Merck' (Германия) на основе торфа Форма выпуска: таблетки по 0,5 г	Имеет низкие адсорбционные свойства. Приводит к развитию констипационного синдрома
15	CARBO medicinalis	Активированный уголь на основе торфа производства Германии Форма выпуска: таблетки по 0,2 г	Имеет низкие адсорбционные свойства. Приводит к развитию констипационного синдрома
16	ULTRA ADSORB	Активированный уголь дробленый на основе косточковых углей Форма выпуска: порошок по 0,2 г в капсулах	Уголь на основе фруктовых косточек. Имеет низкие адсорбционные свойства, приводит к развитию констипационного синдрома Применяется в высоких дозировках
17	Ваулен	Препарат в форме порошка на основе измельченных до потери волокнистой формы жгутовых активированных волокон актилен	Препарат — предшественник энтеросорбентов серии Белосорб и Энсорал
18	Белосорб <sup>®</sup> -П <i>Belosorbum-P</i>	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ Форма выпуска: порошок во флаконах по 24 г	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия, не вызывает негативных побочных эффектов и осложнений
19	Белосорб <sup>®</sup> - гранулы <i>Belosorbi granulae</i>	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ Форма выпуска: гранулы по 24 г во флаконе	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия, не вызывает негативных побочных эффектов и осложнений
20	Энсорал <sup>®</sup> <i>Ensoralum</i>	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ Форма выпуска: болюсы по 0,4 г 15 шт.	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия, не вызывает негативных побочных эффектов и осложнений
21	Энсорал <sup>®</sup> -С	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ. Модифицирован Форма выпуска: болюсы по 0,4 г 15 шт. во флаконе	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия, связывает и выводит из организма, помимо среднемолекулярных пептидов, пероксиды и тяжелые металлы Не вызывает негативных побочных эффектов и осложнений, привыкания
22	Карбэдон <sup>®</sup> Карбэдон <sup>®</sup> -М	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ в смеси с гранулированным углем СКН в соотношении 70:30	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия, связывает и выводит из организма, помимо среднемолекулярных пептидов, холестерол, креатинин, мочевины. Является энтеросорбентом, активным в отношении уремических токсинов. Не вызывает негативных побочных эффектов и осложнений, привыкания
23	Панзисорб	Углеродные микроволокна из высокоориентированного структурированного углерода фармакопейной субстанции АУТ-МИ, содержащие иммобилизованные ферментные комплексы	Препарат широкого спектра детоксикационного и иммунокорригирующего действия. Уменьшает проявления гипоферментемии



№ п/п	Название	Состав, основа	Особенности
24	Ультрасорб®	Комбинированный энтеросорбент, состоящий из модифицированного волокнистого угля и природного сорбента на основе глинистого минерала в соотношении 2:3	Применяют при патологических состояниях и заболеваниях, сопровождающихся эндо- и экзотоксикозом. Эффективен для сорбции радионуклидов и тяжелых металлов
25	Энтеросорбент	Гранулы черного цвета Нерастворимы в воде Форма выпуска: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках по 3 и 10 г; в пакетах по 60, 100 и 650 г; во флаконах по 100 и 200 г	Обладает высокой поверхностной активностью и большой адсорбционной способностью. Используется при лечении интоксикаций различного генеза. При приеме адсорбирует алкалоиды, гликозиды, барбитураты, соли тяжелых металлов, эндотоксины и другие вещества. Побочные эффекты аналогичны таковым для Угля активированного

Угольные энтеросорбенты близки по свойствам к пищеварительным волокнам, увеличивают количество плотных компонентов в кишечном содержимом, оказывая позитивное действие на моторику кишечника. По данным некоторых исследователей, при приеме углей типа СКН происходит более полный гидролиз белков, что может приводить к снижению антигенных свойств. Это является важным, поскольку угли этого типа часто используют для иммуносорбции и иммуноткоррекции.

Таким образом, первые представители энтеросорбентов, которые имеют углеродную структуру (угольные энтеросорбенты), характеризуются большим разнообразием по массе микрочастиц, поглощающей способности, избирательности действия.

Побочные эффекты приблизительно одинаковы для всех препаратов этой группы и выражаются, в основном, в развитии констипационного синдрома, часто обусловленного необходимостью приема высоких (до 5—10 г) разовых доз сорбентов. Среди энтеросорбентов на углеродной основе максимально выраженными сорбционными свойствами, кроме давно известного карболонга, обладают препараты последних поколений — белосорб, энсорал, а также энтеросорбент (название которого, к сожалению, совпадает с названием целой группы лекарственных средств, что может создавать путаницу при его назначении).

Энтеросорбенты неуглеродной природы на основе синтетического сырья приведены в таблице 2.12.

ТАБЛИЦА 2.12 — Краткая характеристика некоторых сорбентов

№ п/п	Наименование	Состав, основа	Особенности
1	Энтеросгель®	Препарат на основе кремнийорганических соединений синтетического происхождения (полиметилсилоксанов) в виде гидрогеля Форма выпуска: гидрогель по 225 и 450 г в коробке; паста по 125 и 225 г в банке ("Креома-ФАРМ", Киев)	Имеет высокие сорбционные свойства, широкий спектр детоксикационного действия. Эффективен в отношении поглощения токсинов средней молекулярной массы, радионуклидов и солей тяжелых металлов. Рекомендуются при широком спектре патологий, сопровождающихся или вызванных интоксикацией. Практически не вызывает констипационного синдрома. Не имеет противопоказаний
2	Полисорб-МП	Препарат на основе высокодисперсного кремнезема. Форма выпуска: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках по 1 и 2 г, во флаконах по 12 г, в пакетах по 50 г	Обладает выраженными сорбционными свойствами, а также ранозаживляющим действием (в этом случае наносится непосредственно на раневую или ожоговую поверхность). Применяется при лечении интоксикаций различного генеза. Препарат противопоказан при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Обладает более высокой гидрофильностью, чем угольные энтеросорбенты, в связи с чем может в короткий срок вызвать атонию кишечника
3	Энтероседив	Композиция диуротената 0,05 г, сульфогуанидина 0,25 г, каолина 0,4 г, дийодоксихинодина 0,1256 г, пектина 0,05 г, натрия цитрата 0,05 г Форма выпуска: суспензия по 5 мл	Подавляет кишечные инфекции, обладает цитопротективным действием по отношению к слизистой оболочке пищеварительного канала, адсорбирует токсические метаболиты



№ п/п	Наименование	Состав, основа	Особенности
4	Альмагель	В 5 мл препарата содержится геля гидроксида алюминия 300 мг, магния гидроксида 100 мг Д сорбитола 800 мг (Pharmachim, Болгария). Форма выпуска: суспензия для приема внутрь во флаконах по 170 и 200 мл	Цитопротективное, антацидное действие. Достаточно широкий спектр побочных явлений и противопоказаний (гипофосфатемия, беременность, детский возраст, симптомы раздражения брюшины, почечная недостаточность). Сорбционные свойства выражены слабо
5	Альмагель-А <i>Almagelum-A</i>	Альмагель с добавлением анестезина	Обладает антацидным, адсорбирующим и обволакивающим свойствами, оказывает легкое желчегонное, послабляющее и местноанестезирующее действие при болях в области пищеварительного канала
6	Смектит (смекта Неоинтестопан)	Силикат глинозема — диоктаэдрический смектит с размером частицы 1—2 нм на основе особых сортов глины Смекта (Beaufour Ipsen Int., Франция). Форма выпуска: пакетики по 3 г	Противодиарейное средство, обладает обволакивающим и адсорбирующим действием, а также свойствами цитопротектора, взаимодействуя с гликопротеинами слизи и предохраняя слизистую оболочку пищеварительного канала от механических и химических воздействий. Противопоказания — кишечная непроходимость
7	Диметикон (полисилан, цеолит)	Поли (диметилсилоксан) Форма выпуска: таблетки жевательные по 0,08 г; гель для приема внутрь в пакетиках по 15 г и тубах по 170 г	Кремниевый энтеросорбент. Нормализует функциональную активность пищеварительного канала, обладает ветрогонным действием. Может вызывать аллергические реакции
8	Фосфалюгель	Композиция геля фосфата алюминия в форме гидрофильных коллоидных мицелл 8,8 г, геля пектина, агар-агара, консервантов (сорбиновая кислота, метил- и пропил-п-оксибензоат), отдушки Форма выпуска: пакетики по 10 г	Нормализует функциональную активность пищеварительного канала

Среди энтеросорбентов неугольного происхождения на основе синтетического сырья присутствуют различные по природе и механизму действия представители, некоторые из которых (альмагель, смекта, энтероседив) обладают также цитопротективным действием по отношению к слизистой оболочке пищеварительного канала. Несомненно, самым высокоэффективным и широко распространенным энтеросорбентом неугольного происхождения является энтеросгель в

связи с его высокой поглощающей способностью, селективностью и практическим отсутствием противопоказаний и побочных эффектов. В настоящее время препарат выпускается в виде пасты, что значительно облегчает прием без снижения адсорбирующих свойств. Неплохо зарекомендовал себя полисорб; к сожалению, он имеет ряд противопоказаний, которые не присущи энтеросгелю.

Энтеросорбенты на основе натурального сырья представлены в таблице 2.13.

ТАБЛИЦА 2.13 — Характеристика отдельных препаратов

№ п/п	Наименование	Состав, основа	Особенности
1	Полифепан (энтегнин, лигносорб, в том числе в виде пасты)	Природный полимер на основе лигнина — продукта искусственного гидролиза углеводных компонентов древесины. Содержит до 20 % целлюлозы Форма выпуска: порошок для приема внутрь в виде суспензии в пакетиках по 10 г; в пакетах по 50, 10, 250 и 500 г; гранулы для раствора в пакетах и банках от 25 до 200 г; паста в пакетах по 100, 250, 500 и 1000 г	Применяется при интоксикациях различного генеза, а также как дополнение к антибиотикотерапии. Высокая адсорбционная способность, при приеме внутрь может адсорбировать эндо- и экзотоксины, бактерии непосредственно в пищеварительном канале. Обладает (по результатам некоторых исследований) гипохолестеринемическим действием. Не вызывает констипационного синдрома
2	Билигнин	Модифицированный полифепан	Связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их обратное всасывание, способствует их выведению
3	Сплат	Вещество природного происхождения на основе белка морской водоросли спирулины. Диетическая добавка	В основном выводит тяжелые металлы и радионуклиды; адсорбционное действие выражено слабо



Продолжение таблицы 2.13

№ п/п	Наименование	Состав, основа	Особенности
4	Белая глина (каолин)	Очищенная природная глина в порошке — силикат алюминия с примесью силикатов кальция и магния	Очень низкие адсорбционные свойства, очень большие дозировки при приеме, сомнительная микробиологическая чистота, наличие противопоказаний, осложнений и побочных эффектов Слабое адсорбирующее действие
5	Алюминия гидроксид	Порошок гидроксида алюминия	
6	Аттапульгит-Дарница	Очищенная активированная природная смесь соединений алюминия и магния в коллоидной форме Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,315 г	Антидиарейный препарат. Имеет высокую адсорбирующую способность по отношению к различным веществам. Может применяться при кишечной колике, метеоризме. Изредка приводит к развитию констипационного синдрома
7	Каопектат (капект)	Очищенная активированная природная смесь соединений алюминия и магния в коллоидной форме Форма выпуска: таблетки по 0,75 г; суспензия для внутреннего применения по 236 мл во флаконе	По действию, показаниям к применению и противопоказаниям аналогичен аттапульгиту. Предназначен только для кратковременного применения
8	Альгигель	Гель природного альгината натрия, получаемого из бурых морских водорослей Форма выпуска: гель по 180 мл во флаконе	Препарат первой помощи при воздействии на организм радионуклидов и тяжелых металлов
9	Альгисорб	На основе морских водорослей Полимер гиалуроно-маннуроманата кальция, который получают по специальной технологии из альгиновой кислоты или альгинатов Форма выпуска: порошок по 2,5; 5 и 10 г в пакете	Избирательная сорбция солей тяжелых металлов и радионуклидов. Не оказывает существенного влияния на обмен $Ca^{+2}$ в организме
10	Микроцел (МКЦ)	Микрокристаллическая целлюлоза (карбоксиметилцеллюлоза) в мелкодисперсном кристаллическом порошке. Диетическая добавка	Низкопористый, набухающий в пределах пищеварительного канала искусственный полимер на основе природной целлюлозы; усиленные ионообменные свойства (по катионам), имеется свойство к комплексообразованию с металлами
11	Хитин Хитозан	Сорбенты на основе природного биополимера, содержащегося в панцире ракообразных, насекомых и грибах. Диетическая добавка	Специфическая сорбционная способность, селективность действия и узкий спектр удаляемых токсических метаболитов. Часто используется для снижения массы тела (малозэффективно)
12	Крахмал	Полисахарид природный	Слабое адсорбирующее, вяжущее и обволакивающее действие. Неудобен при приеме внутрь
13	Семена льна	Высушенные семена льна	Слабое адсорбционное, обволакивающее, смягчающее, слабительное действие
14	Медетопект	Специальный пектин Форма выпуска: таблетки по 550 мг, ("Sanofi Sintelabo", Франция)	Эффективен для профилактики и детоксикации при отравлении тяжелыми металлами, стимулирует выведение стронция с мочой. Рекомендуемый профилактический курс — 6—8 раз в год по 22—25 таблеток

Как видно из таблицы 2.13, энтеросорбенты неуглеродной природы на основе природного сырья в большинстве случаев не обладают высокой адсорбционной способностью, имеют низкий спектр выводимых токсических веществ, а также побочные явления и противопоказания.

Среди препаратов из этой группы следует обратить внимание на полифепан, поскольку остальные представители группы не обладают необходимой эффективностью действия и селективностью.

Очень важной характеристикой эффективности энтеросорбентов является наличие повреждающего действия на биологические ткани, а также

их способность поглощать среднемолекулярные пептиды (СМП) — продукты метаболизма с молекулярной массой от 100 до 10 000 а. е. м., образующиеся при ограниченном протеолизе белков и пептидов, и некоторые пептидные гормоны, например, такие, как брадикинин.

Наиболее выраженным токсическим воздействием на ткани и системы организма обладают СМП, имеющие молекулярную массу от 100 до 1000 а. е. м. (табл. 2.14).

Как показывают данные таблицы 2.12, максимальным адсорбирующим действием в отношении СМП обладает энтеросгель, практически не имеющий токсического влияния на ткани организма.



ТАБЛИЦА 2 14 — Сравнительная характеристика биологических свойств некоторых энтеросорбентов

Название препарата	Токсичность	Действие на слизистую оболочку при длительном применении	Селективность по отношению к СМП
Уголь активированный	Не токсичен	Повреждает через 5—7 дней	Нет
Микросорб	Не токсичен	Повреждает через 7—10 дней	Нет
Карболонг	Не токсичен	Повреждает через 1—14 дней	Сорбирует метаболиты с молекулярной массой 100—5000 а.е.м.
Полисорб	Не токсичен	Повреждает через 7—10 дней	Нет
Энтеросгель	Полностью безвреден	Практически не повреждает (разрешен для длительного применения)	Высокоселективен. Сорбирует метаболиты с молекулярной массой 100—1000 а.е.м.
Сорбогель	Нет достоверных данных	Нет достоверных данных	Сорбирует метаболиты с молекулярной массой 500—5000 а.е.м.
Полифепан	Нет достоверных данных	Повреждает через 5—7 дней	Нет

#### Краткая характеристика некоторых энтеросорбентов

**Уголь активированный** (в некоторых странах — в таблетках карболен) — уголь животного или растительного происхождения, который обладает большой поверхностной активностью, поглощает газы, алкалоиды, токсины и др. Выпускается в виде таблеток, спрессованных из высокодисперсного угольного порошка, характеризуется высокоразвитой поверхностью (до  $500\text{--}700\text{ м}^2\cdot\text{г}^{-1}$ ).

**Уголь активированный СКН** (углеродный активированный уголь) применяется перорально, приводит к снижению концентрации токсичных веществ, накапливающихся в биосредах организма, и промежуточных продуктов метаболизма липидов и белков, уровня средних молекул, билирубина, аммиака, мочевины. Нормализует функцию печени при гепатохолестазе. У больных хронической ишемической болезнью сердца, получающих уголь активированный, быстрее купируется болевой синдром, реже возникают аритмии, приступы стенокардии. При проведении химиолучевого лечения этот препарат в качестве “терапии сопровождения” способствует уменьшению размеров печени и ее болезненности, купированию диспепсических явлений, нормализации сна и аппетита, т. е. в целом смягчает проявления эндогенной интоксикации.

**Уголь активированный СКН** — гранулы черного цвета без запаха и вкуса; представляет собой соединение углерода с небольшим количеством структурно связанного азота, кислорода и водорода в виде гидроксильных, карбоксильных, карбонильных групп. Имеет четкую гидрофильную природу поверхности, что обусловлено поверх-

ностными гидроксильными, карбоксильными, карбонильными группами, а также поверхностные поры, объем которых составляет  $0,8\text{--}1,2\text{ см}^3\cdot\text{г}^{-1}$ , поверхность пор —  $800\text{--}1200\text{ см}^2\cdot\text{г}^{-1}$ . Характеризуется высокоразвитой поверхностью, что определяет селективность связывания и большую активность. Сорбент избирательно поглощает жирные ароматические кислоты со средней длиной углеродной цепи. Способен поглощать алкалоиды, глюкозиды, токсины, соли тяжелых металлов в большей степени, чем обычный активированный уголь.

**Альгисорб** — полимер гиалуроно-маннуроманата кальция, который получают по специальной технологии из альгиновой кислоты или альгинатов, в результате чего обогащаются фрагменты гиалуроновой кислоты, что важно для повышения избирательной сорбции тяжелых металлов — свинца, кадмия и других радиоизотопов (стронция, бария, радия, рутения, циркония, ниобия и др.), входящих в состав продуктов ядерного деления. Получение препарата в форме кальциевой соли также повышает его эффективность и позволяет избежать отрицательного влияния на баланс кальция в организме. Альгисорб не оказывает существенного воздействия на обмен кальция в отличие от альгиновой кислоты и альгината натрия, при длительном применении которых наблюдается кальциевый дефицит. Избирательная адсорбция альгисорбом тяжелых металлов и радионуклидов и отсутствие сорбции жизненно важных микро- и макроэлементов обусловлены различиями в прочности связывания катионов в комплекс с препаратом. Прочность комплексов альгинатов падает в ряду:  $\text{Pb} > \text{Cu} > \text{Ba} > \text{Sr} > \text{Ca} > \text{Cd} > \text{Co} > \text{Ni}, \text{Mn} > \text{Fe} > \text{Zn} > \text{Hg}$ .



**Смекта (диосмектит)** — силикат глинозема, образующий с водой суспензию. Частицы смектита размером 1—2 мкм состоят из слоистых образований такой же толщины и обладают высокой связывающей способностью благодаря большой поверхности ( $100 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ ), наличию отрицательных зарядов внутри слоя и положительных — между слоями. Смекта тормозит рост патогенной микрофлоры, а также связывает некоторые вирусы и бактерии, способна предупреждать водно-электролитные потери, в терапевтических дозах не влияет на перистальтику.

**Полисорб** — высокодисперсный порошок, который легко набухает на воздухе и в воде, характеризуется высокоразвитой (более  $1000 \text{ м}^2 \cdot \text{кг}^{-1}$ ) поверхностью. В отличие от энтеросорбентов другой природы, имеет повышенную сорбционную емкость по отношению к белкам.

**Энтеросгель** — гидрогель метилкремниевой кислоты пористой структуры с удельной поверхностью  $150\text{—}250 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$  и суммарным объемом пор  $0,7\text{—}1,2 \text{ см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$ . Не всасывается в пищеварительном тракте, не растворяется в воде, однако образует с ней суспензии при любых соотношениях. Препарат обладает значительным сродством к органическим веществам — продуктам метаболизма, микроорганизмам, продуктам их жизнедеятельности, токсинам, радионуклидам. Активен по отношению к средне- и низкомолекулярным токсинам и метаболитам, практически не травмирует слизистую оболочку пищеварительного канала, не влияет на процессы пищеварения; не только не снижает эффекты других препаратов, но может усиливать их действие, защищая от инактивации. Энтеросгель не угнетает кислотолюбивую микрофлору и, связывая токсины, способствует смягчению проявлений дисбактериоза. Препарат активизирует защитные механизмы, которые обеспечивают восстановление функции печени, снижает выраженность гипо- и диспротеинемии, нормализует гликогенсохраняющую функцию печени, предотвращает развитие жировой дистрофии. Энтеросгель быстро нормализует биохимические показатели крови и органов, повышает аппетит, снижает зуд. Сохраняет иммунологическую реактивность на субкомпенсаторном уровне, снижает аутоиммунную сенсибилизацию. Применяется внутрь в виде геля или пасты с подсластителем или без него.

**Препараты кремния диоксида** высокодисперсного (полисорб МП, силикс, силард, аэросил) также имеют выраженные адсорбирующие свойства. Их главная особенность — возможность выводить экзо- и эндотоксины, патогенные им-

мунокомплексы (циркулирующие иммунные комплексы), продукты распада некротизированных тканей, микроорганизмы. Гидрофильные свойства позволяют снимать отеки, местно заживлять раны. Препараты обладают высоким сродством к гликопротеидным, фосфолипидным структурам мембран микроорганизмов. В связи с отсутствием пор характеризуются большой скоростью сорбции. Оказывают иммуномодулирующее действие.

Представителем IV поколения кремниевых сорбентов является **атоксил** — сверхвысокодисперсный препарат с площадью активной поверхности более  $400 \text{ м}^2$  на 1 г вещества. Препарат обеспечивает мощный дезинтоксикационный и противомикробный эффект, обладает способностью оптимизировать функциональное состояние печени, быстро связывать, инактивировать и выводить из организма токсины (экзо- и эндогенного происхождения), в том числе среднемолекулярные пептиды и олигопептиды.

**Форма выпуска:** порошок для приготовления суспензии во флаконах по 250 мл. Принимают атоксил за 1 ч до еды 3—4 раза в день.

Препарат практически не имеет побочных эффектов, изредка — констипационный синдром.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к диоксиду кремния, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвы и эрозии слизистых оболочек тонкого и толстого кишечника; кишечная непроходимость.

**Волокнистые углеродные энтеросорбенты** изготовлены из высокоэффективного особо химически чистого активированного угля микроволокнистой структуры, получаемого по специальной конверсионной технологии из экологически чистой природной целлюлозы. Чрезвычайно эффективны для поддержания здоровья в условиях неблагоприятной экологической обстановки. Рекомендуются при отравлениях эндо- и экзогенного характера и патологических состояниях, сопровождающихся развитием интоксикации, для выведения из организма ядов и токсинов. Имеют уникальные сорбционные характеристики, основанные на высоких структурно-пористых параметрах субстанции (удельная поверхность  $1800\text{—}2200 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ ).

На рисунке 2.11 показана боковая поверхность элементарного микроволокна углеволокнутого энтеросорбента, а также хорошо видны многочисленные наружные поры, проникающие в не менее развитую систему внутренних пор микроволокна, по которым происходит транспорт и сорбция токсических веществ микроволокнистыми сорбентами.



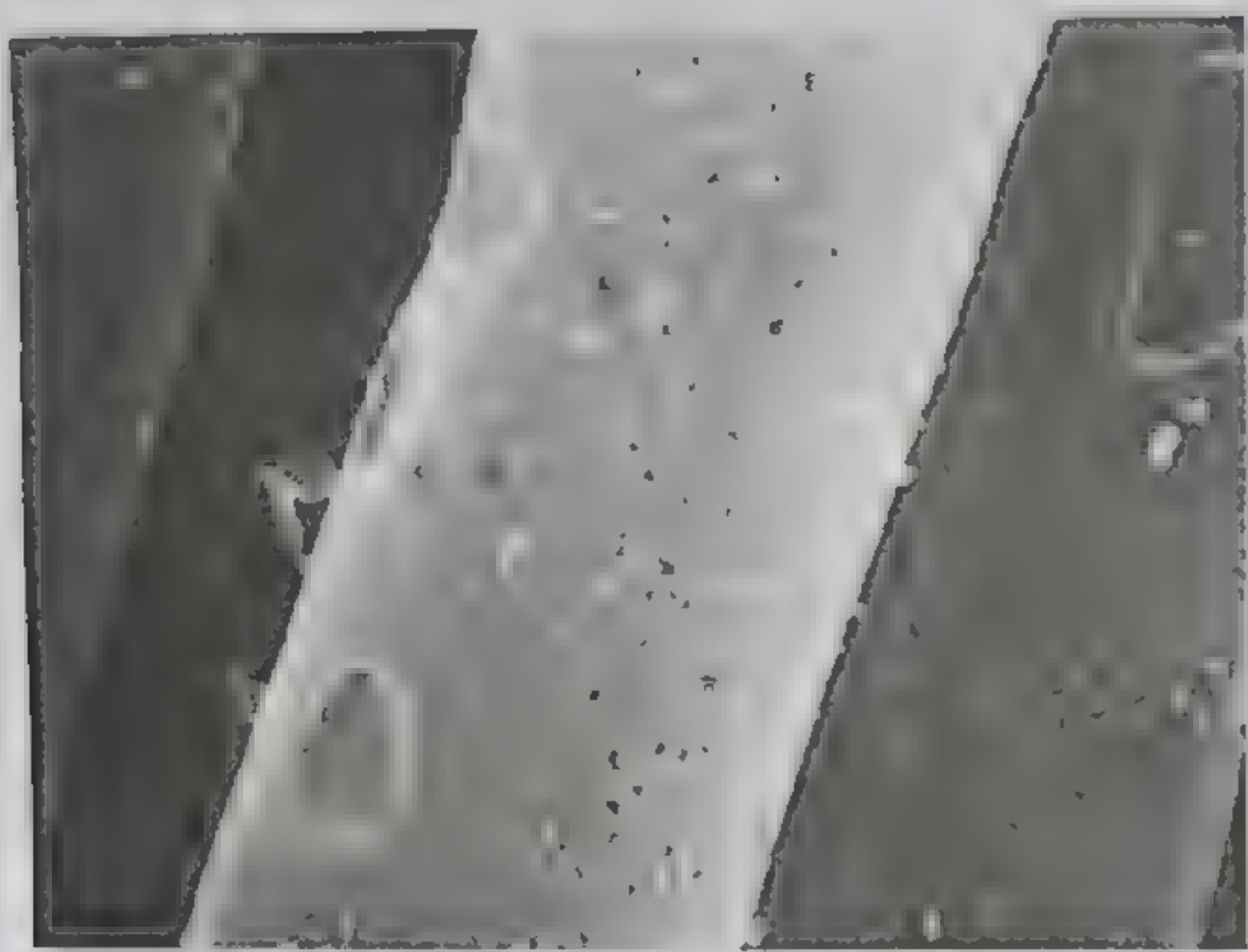


РИСУНОК 2.11 — Электронная микрофотография боковой поверхности активированного углеродного микроволокна. Увеличение —  $\times 5000$

**Белосорб®-П** получают путем экструзионного измельчения тканевого углеволокнистого сорбента марки АУТ-М до размеров элементарной волокнистой частицы (длина не более 300 мкм, диаметр 6—8 мкм). Эффективное средство для лечения острых пищевых отравлений, отравлений различными ядами, лекарственными веществами, в том числе наркотического действия, алкоголем. В отличие от карболена может применяться при острых и хронических заболеваниях почек, желудочно-кишечного тракта, аллергических и кожных заболеваниях. Белосорб-П оказывает выраженное детоксикационное действие, повышает антитоксическую функцию печени, способствует связыванию и элиминации ионов тяжелых металлов и некоторых радионуклидов.

**Белосорб®-гранулы** получают путем гранулирования порошкового сорбента Белосорб-П. В качестве связующего вещества используют крахмал в количестве не более 8 % массы угля. Это аналог энтеросорбента Белосорб-П, имеет те же характеристики и показания к применению, однако более удобен для длительного применения при хронических заболеваниях почек, печени, желудочно-кишечного тракта, аллергических и других иммунозависимых заболеваниях, так как легко дозируется.

**Энсорал®** получают путем прессования измельченного сорбента марки АУТ-М с использованием в качестве связующего вещества крахмала в количестве не более 6 %. Препарат широкого спектра действия, обладает мощным детоксикационным эффектом, рекомендуется как самостоятельное терапевтическое средство при лечении некоторых

заболеваний, а также в качестве вспомогательного средства практически при всех известных патологических состояниях, сопровождающихся интоксикацией. При продолжительном (до 30 дней) приеме препарата в организме не снижается содержание белка, витаминов, микроэлементов. Энтеросорбент регулирует обмен холестерина, предупреждает развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца; показан при обострениях рассеянного склероза, других иммунозависимых заболеваниях, а также токсикозе беременных. Сокращает продолжительность и снижает выраженность проявлений лейкопении у онкологических больных после лучевой и химиотерапии. Предназначен для всех возрастных групп, не имеет противопоказаний! Выпускается в таблетках-болусах. Количество таблеток в упаковке соответствует одной средней курсовой терапевтической дозе.

Существуют незарегистрированные в Украине энтеросорбенты, такие, как **Панзисорб** и **Ультрасорб®**. Панзисорб изготавливается на основе микроволокнистого активированного угля, содержащего иммобилизованные ферментные комплексы ( $20\text{--}50\text{ мг}\cdot\text{г}^{-1}$  сорбента) с протеолитической, амилалитической и липолитической активностью. Препарат относится к средствам сорбционно-восполнительной терапии, поскольку наряду с сильным детоксицирующим действием обладает способностью возмещать дефицит пищеварительных ферментов, наблюдающийся при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и больших пищеварительных желез. Ультрасорб® изготовлен из смеси модифицированного волокнистого угля и модифицированного природного сорбента на основе глинистого минерала в соотношении 2:3. Показан при различных интоксикациях и заболеваниях, сопровождающихся интоксикациями, эффективно выводит радионуклиды и соли тяжелых металлов.

#### Особенности и целесообразность применения энтеросорбентов

Угольные сорбенты и альгисорб применяют при диспепсии, метеоризме, отравлениях солями тяжелых металлов, алкалоидами, при пищевых интоксикациях.

Волокнистые углеродные энтеросорбенты (белосорб, энсорал, энсорал-С, ваулен, ультрасорб) могут быть использованы при многих заболеваниях, обусловленных или сопровождающихся интоксикацией, а также при интоксикациях неизвестной природы, когда тип токсического вещества не установлен; при интоксикациях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.



Эти сорбенты могут быть применены при эндогенной интоксикации, связанной с интенсивными физическими нагрузками, переутомлением, передозировкой стимулирующих препаратов, в восстановительный период после соревнований. Они чрезвычайно удобны не только для перорального приема, но также могут быть успешно использованы для ректального и даже, в случае необходимости, для принудительного зондового введения.

Полисорб-МП показан при состояниях, связанных с интоксикацией в условиях повышенной потери белков (например, при ожоговой болезни).

Энтеросгель применяют для дезинтоксикации при различных патологических состояниях — заболеваниях почек (пиелонефрит, поликистоз, нефролитиаз, гиперурикемия у больных с подагрой и др.), особенно сопровождающихся хронической почечной недостаточностью; при токсико-инфекционных поражениях печени (токсический гепатит, вирусные гепатиты А, В и С, гепатохолецистит, цирроз печени); при холецистите различной этиологии, сопровождающемся печеночной недостаточностью и аллергическими реакциями; гастрите, энтероколите, колите, диарее; алкогольной и наркотической интоксикациях; аллергических реакциях и кожных заболеваниях (диатез, нейродермит и др.); интоксикации при ожоговой болезни; гнойно-септических процессах; токсикозе первой половины беременности; в комплексной терапии дисбактериоза кишечника.

При использовании большинства углеродных неволоконистых сорбентов велика вероятность развития констипационного синдрома, при применении волокнистых углеродных сорбентов риск возникновения запоров практически отсутствует.

Применение карболена и других ранних энтеросорбентов в течение длительного времени может снижать в организме содержание витаминов, гормонов, жиров, белков, что может повлечь серьезные метаболические нарушения, поэтому курс лечения обычно составляет до 7 дней, при тяжелых интоксикациях — до 14 дней.

У больных с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью возможна индивидуальная непереносимость. При склонности к запорам рекомендуют очистительные клизмы.

#### **Применение в практике спортивной медицины и подготовки спортсменов высокого класса**

В спортивной медицине применение препаратов класса энтеросорбентов показано с целью удаления накапливающихся вследствие интенсивной

мышечной работы эндогенных токсических продуктов метаболизма. Энтеросорбенты могут быть также использованы для поддержания иммунного статуса организма, поскольку известно, что одни из основных эндотоксинов — среднемолекулярные пептиды — значительно угнетают активность Т-хелперов и снижают содержание больших гранулосодержащих лимфоцитов (БГЛ). Наиболее физиологичными в спортивной медицине представляются следующие препараты: энтеросгель, белосорб-П, энсорал, полифепан.

В заключение можно отметить, что энтеросорбенты являются высокоэффективными и безопасными препаратами для использования в спортивной медицине. Они хорошо переносятся спортсменами. Вместе с тем, учитывая возможность выведения из организма биологически активных веществ (витамины, гормоны и др.), не следует превышать рекомендованные дозировки и длительность применения препаратов.

Помимо этого, важно понимать, что все энтеросорбенты следует использовать строго по назначению с учетом их индивидуальных свойств и особенностей детоксикационного действия. Целесообразно при назначении энтеросорбентов опираться на специально разработанные методики их применения для лечения тех или иных интоксикаций, включающие как специальные схемы их введения (пероральное, ректальное, зондовое), так и схемы их сочетанного применения с другими препаратами и физиотерапевтическими методами. Только такой подход обеспечит наиболее оптимальное использование энтеросорбентов в спортивной медицине, позволит решить поставленные задачи, обеспечит безопасность применения и достижение высоких терапевтических эффектов.

Рассмотрим некоторые принципиальные вопросы, касающиеся целесообразности и перспектив использования энтеросорбции в комплексе детоксикационных и тренировочно-реабилитационных мероприятий у спортсменов.

Терапия, способствующая детоксикации (эфферентная и, особенно, ее разновидность — энтеросорбция), усиливающая и компенсирующая утраченные организмом детоксикационные возможности на фоне внешнего и внутреннего экологических стрессов, является при интенсивных физических нагрузках чрезвычайно актуальной, патогенетически обоснованной и целесообразной.

К настоящему времени спортивная медицина и спортивная физиология — это сформировавшиеся науки, обладающие мощной фунда-



ментальной и экспериментально-практической базой. Накопленные знания и опыт позволяли успешно преодолевать многие недуги и добиваться значительных спортивных результатов. В течение последних десятилетий условия жизни весьма существенно изменились в худшую сторону. Доминирующую роль в этом играют факторы внешней экологической агрессии и потенциальная неспособность органов детоксикации современных спортсменов адекватно противостоять ей.

С одной стороны, для тренеров по-прежнему на первом месте стоит задача непрерывного роста мастерства спортсменов, достижения ими все более высоких результатов, граничащих порой с пределами человеческих возможностей. С другой стороны, изменяются условия жизни спортсменов, а также характер и состав потребляемых ими продуктов, используемых лекарств, окружающих их бытовых приборов, социально-политическое состояние общества, характер трудовых и бытовых отношений и т. п. Под влиянием этих разнообразных факторов по-новому формируется нейрогуморальная регуляция организма человека, в том числе и спортсмена. По этой причине некоторые классические подходы, концепции, средства и методики терапии спортивной патологии перестают быть столь же эффективными, как ранее, а используемые в тренировочном процессе методы совершенствования спортивного мастерства, к сожалению, не дают ожидаемых результатов.

Особое внимание при анализе генеза современной спортивной патологии следует обратить на группу токсинов, именуемых антропоотоксинами. Это группа токсических веществ, образующихся в результате интенсивных обменных процессов в организме человека и выделяемая им в окружающую среду. Так, в результате исследований обнаружено присутствие в выдыхаемом воздухе 150 веществ; с поверхности кожи в окружающее человека пространство поступает более 200 веществ (почти столько же выделяется с фекалиями и несколько меньше — с мочой). Спортсмены, тренирующиеся и выступающие в закрытых помещениях, подвержены воздействию токсинов, выделяемых человеческим организмом, в значительно большей степени, чем атлеты, тренировочная и соревновательная деятельность которых проходит на открытом воздухе, поэтому в этой ситуации профилактический прием энтеросорбентов является вполне обоснованным.

Появление антропоотоксинов в воздухе сопровождается окислением их кислородом воздуха и превращением порой в агрессивные пероксидные

формы, способные оказывать комбинированное метаболическое и часто токсическое действие. Это немаловажное обстоятельство свидетельствует о том, что спортсмены особо подвержены лавинообразному действию антропоотоксинов в силу профессиональной специфики своей деятельности.

В таких видах спорта, как гимнастика художественная и спортивная, акробатика, прыжки на батуте, прыжки в воду, существуют проблемы, связанные со "сбоями" у спортсменов в исполнении сложнокоординационных элементов. Ранее их относили к проблемам исключительно психологического характера, однако, по последним данным, в их основе могут также лежать факторы, обусловленные влиянием антропоотоксинов.

По мнению Х. Лизена (Институт спортивной медицины — Падерборн, ФРГ), состояние стресса, в котором находятся спортсмены, приводит к возникновению "иммунологических дыр" общего и локального типа и значительно снижает сопротивляемость организма инфекциям. При этом основным патогенетическим фактором является редукция рецепторов лимфоцитов. Недостаточная регенерация лимфоцитарного звена иммунитета проявляется в виде повышенного травматизма и психогенных заболеваний, в первую очередь депрессий.

#### **Биохимические аспекты механизмов действия энтеросорбентов**

Для профилактики перечисленных и других возможных заболеваний необходима активизация анаболических обменных процессов, состоящая из интенсивного выведения из организма токсических веществ и оптимизации снабжения организма микроэлементами. В этом аспекте препараты класса энтеросорбентов восполняют и усиливают детоксикационную функцию организма, а уже затем спортивный врач должен восполнить дефицит микроэлементов, а также витаминов, особенно Е и группы В, способствующих повышению синтеза цитокинов.

С другой стороны, при усиленных физических нагрузках в мышцах в избыточном количестве накапливается молочная кислота, что может привести к необратимым повреждениям мышечной ткани. Ускоренная элиминация молочной кислоты при приеме, в частности, энсорала, не связана исключительно с прямым поглощением ее сорбентом, а определяется комплексом элиминационных возможностей этого препарата, в том числе за счет ускорения и повышения эффективности процессов детоксикации, естественно протекающих в организме.



Накопление биометаболитов, излишков лекарственных средств и других веществ, используемых в практике современного спорта (стимуляторы, анаболические стероидные гормоны и другие запрещенные препараты, витаминные средства и т. п.), является чрезвычайно актуальной проблемой, которая сегодня может быть успешно решена только методами эфферентной терапии, в первую очередь, энтеросорбции, что обусловлено ее неинвазивностью и отсутствием травмирующих факторов на фоне весьма высокой эффективности.

Однако не следует обольщаться, что с помощью энтеросорбции можно обмануть допинг-контроль. Химический анализ на наличие следов препаратов, относящихся к данному классу, основан на качественном и количественном обнаружении их в организме. Энтеросорбция не может "очистить" организм до такой степени, чтобы при допинг-контроле не было обнаружено наличия искомых веществ. Однако энтеросорбция может снизить содержание этих веществ и их метаболитов настолько, что защитит организм спортсмена от их негативного влияния на органы и системы. Это относится к препаратам белковой (высококалорийные белковые смеси), витаминной (поливитаминные и микроэлементные комплексы) природы, стимуляторов и т. п.

Энтеросорбенты пятого поколения не только активно детоксицируют, они еще чрезвычайно мягко и естественно включаются в систему антиоксидантной защиты организма и восполняют ее функции. Они не вмешиваются в нее, как большинство аналогичных антиоксидантных препаратов, а работают непосредственно на клеточном уровне и во внутренних средах организма, что автоматически снижает до минимума риск возможных негативных реакций и осложнений.

При определенных патологических состояниях общетерапевтическая эффективность окислительно-свободнорадикальной детоксикации может превосходить таковую в отношении токсинов неоксидантно-радикальной природы. Этот постулат базируется на биохимическом механизме возникновения эндогенной интоксикации, когда нарушение целостности мембранных структур вследствие интенсификации пероксидации запускает процесс ограниченного протеолиза с последующим накоплением продуктов незавершенного метаболизма, обладающих комплексным токсическим действием на органы и системы — печень, почки, сердце и сосуды, кровь, иммунитет и т. д.

В таком случае по совокупному действию в отношении нейтрализации свободных радикалов и оксидантов при определенных патологических состояниях действие энтеросорбентов" типа белосорба, энтеросгеля и энсорала уже даже нельзя относить к понятию "энтеросорбционное", а более правильно относить к понятию "комплексное детоксикационно-антиоксидантное". Поэтому, с нашей точки зрения, классификация этих препаратов сегодня лишь как энтеросорбентов не совсем корректна, их можно и нужно классифицировать более конкретно и точно как лекарственные средства антиоксидантно-детоксикационного действия, что особенно важно для современной спортивной медицины.

Таким образом, энтеросорбция имеет в своем арсенале богатый набор препаратов, отличающихся типом и природой действующего вещества, избирательностью, механизмом детоксикационного действия. В силу целого ряда перечисленных причин действенными для лечения и профилактики спортивных патологий являются препараты последних поколений энтеросорбентов (энтеросгель, белосорб и энсорал, а также сорбогель и ваулен). Они обладают наиболее широким спектром, высокой скоростью и пролонгированностью детоксикационного действия, достаточной избирательностью и другими эффектами. Энтеросорбенты последних поколений могут быть использованы для лечения и профилактики любых патологических состояний в спорте для спортсменов всех возрастных групп и в любой период тренировочно-реабилитационных мероприятий, позволяют снизить продолжительность периодов реабилитации в 1,5—3 раза и качественно повысить эффективность подготовки спортсмена.

Метод энтеросорбции может применяться как самостоятельный или в комплексе с базисными лечебными мероприятиями фармакологической, физиотерапевтической и хирургической коррекции. Важно, что должно осуществляться разделение во времени не менее чем на 3—4 ч между употреблением энтеросорбентов и других средств. Курс энтеросорбции может быть назначен и как самостоятельный, причем целесообразно проводить его до начала восполнительной терапии с помощью витаминов и микроэлементов. Прием энтеросорбентов может осуществляться и циклами по 5—10 дней с перерывами 5—7 дней, в зависимости от графика тренировок и соревнований.

По своим терапевтическим возможностям в отношении спортивной патологии энтеросорбенты последнего поколения и, особенно, белосорб



и энсорал можно отнести к группе адаптогенов. Они улучшают переносимость физической, умственной и психологической нагрузок, повышают физическую и умственную работоспособность и при этом не обладают побочным действием, не накапливаются в организме, не вызывают привыкания, синдрома отмены, не истощают энергетических запасов организма, не относятся к допингам, хорошо сочетаются с другими препаратами класса адаптогенов.

Энтеросорбенты энтеросгель, энсорал и белосорб, а также альгисорб и сорбогель способствуют улучшению усвоения кислорода клетками организма, помогают рационально использовать потенциальные возможности спортсмена, улучшают самочувствие, активизируют ресурсы организма для производства энергии. Они в несколько раз сокращают время, необходимое для восстановления после физических и нервно-эмоциональных нагрузок, повышают сопротивляемость организма за счет иммунокорригирующего действия, антитоксическую функцию печени, экскреторную функцию почек, снижают ацидоз в мышцах.

При назначении этих препаратов целесообразно учитывать объем тренировочных и соревновательных нагрузок. Прием энтеросорбентов показан в базовый период подготовки спортсмена, а также после интенсивных нагрузок в количествах, в 1,5—2 раза больших, чем рекомендованные. В периоды максимума физических нагрузок энтеросорбенты следует употреблять в дозах, вдвое меньших, чем рекомендованные, а в реабилитационный период прием энтеросорбентов целесообразен в дозировках, в 1,5—2 раза превышающих стандартные.

В соревновательный период прием энтеросорбентов целесообразен в стандартных рекомендуемых дозировках, однако возможны отступления от них в силу индивидуальных особенностей, психологического и физического состояния спортсмена. Дозировки уменьшают при благоприятных обстоятельствах и состояниях спортсмена. В этих условиях они могут быть уменьшены до уровня поддерживающих доз — половина или даже четверть рекомендуемой дозировки.

При наличии неблагоприятных факторов (перемена климата и периоды климатической адаптации, острые респираторные заболевания, состояния физической и психической травмы, синдром тревожного ожидания, потенциальный риск пищевых токсикоинфекций или пищевых аномалий и др.) дозы энтеросорбентов могут быть увеличены по сравнению с рекомендуемыми, однако на непродолжительный период.

По окончании спортивной деятельности профилактический прием энтеросорбентов целесообразен в рекомендованных дозировках и со стандартной длительностью курса. Это способствует адаптации организма к отсутствию привычных физических нагрузок.

Таким образом, применение энтеросорбентов в комплексе спортивно-реабилитационных мероприятий является новым научно обоснованным, оправданным и эффективным мероприятием.

#### Формы выпуска препаратов

Attapulgitum — таблетки по 0,315 г

Belosorbium-P — таблетки по 100 шт.; порошок в пакетах по 1; 2 и 24 г

Carbo activatus — порошок в пакетах по 20,0 г

Carbolongum — порошок в пакетах по 5,0 г

Carbo-medicinalis — таблетки по 0,4 г

Diosmectitum (Smecta) — таблетки по 0,25; 0,5 г; порошок в пакетах по 3,0 г

Ensoralum — таблетки-болюсы по 0,4 г

Enterogelum — гель в пакетах по 0,225; 0,450 г; паста в пластмассовом контейнере 125,0; 225,0; 450,0 г

Karbedonum — таблетки-болюсы по 0,4 г

Polisorb МП — порошок в банке 12,0 г

Polyphespanum — пакет 0,25 г

Silics — порошок в бутылке 12,0 г

Sillard П — порошок в бутылке 12,0 г

Ultrisorb® — пакеты по 0,5; 1,0; 2,0 г; порошок в банке 5,0; 10,0 г

Ultrisorbium — порошок в пакетах по 2 г

## АНАЛГЕТИКИ

Проблема борьбы с болью является очень актуальной для спортсменов; спектр имеющихся в арсенале врача болеутоляющих средств велик, однако требует дифференцированного применения.

Аналгетики (болеутоляющие, или анальгезирующие средства) — лекарственные препараты, которые избирательно подавляют болевую чувствительность без нарушения сознания.

#### Классификация болеутоляющих средств

1. Средства преимущественно центрального действия.

1.1. Наркотические аналгетики.

1.2. Неопиоидные препараты с аналгетической активностью — клофелин, амитриптилин, карбамазепин и др.

2. Средства в основном периферического действия — ненаркотические аналгетики.



Наркотические анальгетики в спорте в основном применяют при травмах. При преодолении значительных дистанций, при многодневных соревнованиях у автомобилистов в аптечке присутствует наркотический анальгетик — буторфанол.

Для наркотических анальгетиков, в отличие от ненаркотических, характерно выраженное анальгезирующее действие (при травмах, инфаркте, опухолях и др.); специфическое влияние на ЦНС (возможность развития эйфории, психической и физической зависимости, привыкание); наличие специфических антидотов.

Рецепты на эти средства выписывают на бланках особого образца, со стороны соответствующих органов осуществляется контроль за хранением и отпуском таких препаратов.

*Классификация наркотических анальгетиков в зависимости от воздействия на опиатные рецепторы*

1. Агонисты — морфина гидрохлорид, кодеина фосфат, омнопон, промедол, фентанил, метадон.

2. Агонисты-антагонисты — пентазоцина гидрохлорид и лактат, буторфанол, налорфина гидрохлорид.

3. Частичные агонисты — бупренорфин.

4. Агонисты с двойным механизмом действия — трамадол.

5. Антагонисты — налоксона гидрохлорид, налтрексон.

По происхождению агонисты и частичные агонисты подразделяют таким образом:

1. Препараты растительного происхождения.

1.1. Алкалоиды опия — морфина гидрохлорид, кодеина фосфат.

1.2. Новогаленовый препарат опия — омнопон.

2. Синтетические препараты.

2.1. Производные фенилпиперидина — промедол, фентанил.

2.2. Производные бензоморфорана — пентазоцина гидрохлорид и лактат.

2.3. Производные циклогексидина — трамадол.

2.4. Производные морфина — буторфанол, бупренорфин.

*Фармакокинетика.* Морфин из пищеварительного тракта всасывается недостаточно хорошо, в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень, накапливается в наибольших концентрациях в печени, легких, селезенке.

Биотрансформация происходит вследствие окисления, ацетилирования (метаболит диацетилморфин лучше проникает через гематоэнцефали-

ческий барьер), гидролиза; конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Значительное количество морфина превращается в полярные метаболиты, которые быстро экскретируются почками (85 %), 9—12 % морфина выводится в неизменном виде. Небольшая часть глюконидов морфина (7—10 %) выводится с желчью, поступает в просвет желудка, может снова абсорбироваться.

Кодеин всасывается лучше морфина, быстро, период полувыведения составляет 2,5—4 ч, подвергается биотрансформации в печени (10 % превращается в морфин), выделяется с мочой в основном в виде метаболитов, частично в виде морфина и неизменного кодеина.

Омнопон также лучше всасывается по сравнению с морфином.

Промедол хорошо абсорбируется.

При применении фентанила в виде трансдермальной системы период его полувыведения составляет 17 ч, при парентеральном введении 10—30 мин. Препарат биотрансформируется в печени, почках, кишечнике, выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов.

Трамадол после приема внутрь быстро и полностью всасывается, абсолютная биодоступность — 70 %. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч, период полувыведения — 6 ч, для ретардных форм — 12 ч. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном почками, частично через кишечник.

Пентазоцин хорошо всасывается при приеме внутрь и быстро поступает в органы и ткани при парентеральном применении. Максимальная концентрация в крови после внутримышечного введения отмечена через 1 ч и через 1—3 ч после приема внутрь. Период полувыведения — 2—3 ч. Препарат биотрансформируется в печени, выводится преимущественно почками.

После приема бупренорфина под язык быстро (через 1 ч) достигается максимальная концентрация в крови. Период полувыведения при сублингвальном и внутримышечном введении составляет 3—6 ч. Препарат подвергается биотрансформации в печени, выделяется в виде метаболитов, в основном с желчью.

Буторфанол при парентеральном введении быстро распределяется в органах и тканях, период полувыведения составляет 4—6 ч. Метаболизируется в печени, выводится в основном с мочой, частично с фекалиями.

Налорфина гидрохлорид, налоксона гидрохлорид быстро проникают в органы и ткани, быстро метаболизируются в печени.



Налтрексон практически полностью всасывается в пищеварительном канале. Период полувыведения — 4 ч, препарат подвергается полной биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов, в том числе 6-бетаналтрексона; выводится в основном с мочой и фекалиями.

**Фармакодинамика.** У наркотических анальгетиков механизм анальгезирующего действия связан с имитацией эффектов эндорфинов и энкефаминов вследствие возбуждения опиатных рецепторов. При этом в постсинаптической мембране может происходить блокада кальциевых каналов, снижение активности ацетилациклазы, гиперполяризация мембран, угнетение активности нейронов в пресинаптической мембране, отмечено открытие калиевых каналов и блокада выхода калия из клетки, входа кальция, уменьшение высвобождения нейротрансмиттеров боли. Кроме этого, отмечается нарушение субъективно-эмоционального восприятия.

Трамадол, кроме описанного, может нарушать нейрональный захват норадреналина и серотонина.

При стимуляции центральных опиоидных рецепторов отмечены основные фармакологические эффекты морфина: анальгезия, эйфория, седативный эффект, противокашлевое действие, угнетение дыхания, миоз, брадикардия, гипотензия, тошнота и рвота, уменьшения диуреза, снижение температуры тела, повышение тонуса скелетных мышц (мышц-сгибателей). При возбуждении периферических опиоидных рецепторов наблюдается стимуляция выделения гистамина (расширение сосудов кожи, конъюнктивы глаза, бронхоспазм, снижение моторики желудка и кишечника, повышение тонуса сфинктеров, уменьшение активности поджелудочной железы и выделения желчи, повышение тонуса мочеточников).

Кодеин выраженно угнетает кашлевой центр, менее — дыхательный, слабее влияет на кишечник.

Омнопон меньше спазмирует мускулатуру кишечника, так как является новогаленовым препаратом, из алкалоидов содержит также папаверин.

Промедол менее активен, меньше угнетает дыхательный центр, меньше спазмирует желчевыводящие пути и кишечник, расслабляет бронхи и мочевыводящие пути. Повышает тонус и сократительную активность миометрия, обладает способностью расслаблять мышцы шейки матки.

Фентанил более активен по сравнению с морфином, более токсичен. Препарат начинает дей-

ствовать быстрее морфина, но кратковременно. Может повышать тонус скелетных мышц грудной клетки и брюшной стенки.

Бупренорфин превышает морфин по анальгезирующей активности, действует длительнее, в меньшей степени вызывает лекарственную зависимость.

Пентазоцин меньше угнетает дыхание, при его приеме меньше риск возникновения лекарственной зависимости, однако препарат может повышать артериальное давление.

Буторфанол меньше, чем морфин, угнетает дыхание, реже вызывает наркотическую зависимость, повышает давление в легочной артерии, улучшает работу сердца.

Трамадол оказывает незначительное анальгезирующее действие.

Налорфина гидрохлорид устраняет эффекты угнетения дыхания, падения артериального давления, аритмии, изменение тонуса гладких мышц, проявляемые морфином и другими наркотическими анальгетиками, однако этот препарат может сам вызвать анальгезию и угнетение дыхательного центра. Как агонист оказывает менее выраженное по сравнению с другими препаратами анальгетическое действие.

Налоксона гидрохлорид и налтрексон являются конкурентными антагонистами при введении морфина и других анальгетиков. Налоксон менее эффективен при передозировке бупренорфина.

**Показания к применению:** морфин назначают при подготовке к операциям, в послеоперационный период, при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда), при сильном кашле, выраженной одышке, обусловленной острой сердечной недостаточностью.

Кодеина фосфат применяют в комплексных препаратах при сухом кашле, головных болях, невралгии.

Омнопон и промедол назначают при болевых синдромах, сопровождающихся спазмами, иногда применяют в акушерстве. Остальные препараты показаны при выраженных болевых синдромах, фентанил также при нейролептаналгезии.

Налорфина гидрохлорид, налоксона гидрохлорид, налтрексон используют при передозировке наркотических анальгетиков. Налтрексон применяют при алкогольной зависимости, при лечении наркомании.

В спортивной медицине основным показанием для применения наркотических анальгетиков



являются травмы, хотя не исключены другие urgentные состояния. Следует помнить о том, что наркотические анальгетики отнесены к допинговым препаратам!

**Побочные эффекты морфина:** тошнота, рвота, угнетение дыхания до развития дыхания по типу Чейн-Стокса, гипотензия, брадикардия, спазм гладких мышц, физическая и психическая лекарственная зависимость. При применении промедола и омнопона не отмечают спазмов, промедол вызывает головокружение. Фентанил угнетает дыхательный центр сильнее морфина, у других препаратов этот эффект выражен в меньшей степени. Пентазоцин и особенно буторфанол могут повышать давление и усиливать работу сердца, в связи с чем последний не применяют при инфаркте миокарда.

### Ненаркотические анальгетики

В отличие от наркотических анальгетиков, для этих препаратов характерны такие свойства:

1) меньшая интенсивность противоболевого эффекта, достаточное противоболевое действие при неврологических болях (зубной, головной, мышечной в области малого таза);

2) наличие наряду с анальгезирующим противовоспалительного, жаропонижающего действия, у некоторых — антиагрегантного эффекта;

3) отсутствие лекарственной зависимости, эйфории, абстиненции, угнетения дыхательного центра.

Классифицируют препараты по химической структуре.

1. Производные салициловой кислоты — кислота салициловая, кислота ацетилсалициловая, ацелизин.

2. Производные пиразолона — аналгин, бутадиион (в Украине в таблетках снят с производства).

3. Производные анилина — парацетамол.

4. Производные индолуксусной кислоты — индометацин.

5. Производные фенилуксусной кислоты — диклофенак-натрий, ацеклофенак-натрий.

6. Производные антралиновой кислоты — кислота мефенамовая, кислота флуфенамовая.

7. Производные пропионовой кислоты — ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен.

8. Производные изоникотиновой кислоты — амизон.

9. Производные сульфоновой кислоты — нимесулид.

10. Оксикамы — пироксикам, лорноксикам, мелоксикам.

11. Коксибы — целекоксиб, рофекоксиб.

12. Другие — доксалгин, кеторолак, кислота нифлумовая, нефопам, долобид, толметин, артропар, диметилсульфоксид.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь кислоты ацетилсалициловая превращается в основной метаболит — кислоту салициловую. Абсорбция ацетилсалициловой и салициловой кислот происходит быстро и полностью максимальный уровень концентрации достигается через 10–20 мин (ацетилсалициловая кислота) и через 1,5–2 ч (общий салицилат).

Степень связывания с белками крови зависит от концентрации и составляет для ацетилсалициловой кислоты 66–98 %.

Кислота ацетилсалициловая на 50 % метаболизируется при первом прохождении через печень. Метаболитами ацетилсалициловой и салициловой кислот являются глицинконъюгат кислоты салициловой, гентизиновая кислота и ее глицинконъюгат. Препарат выводится в виде метаболитов преимущественно почками. Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет около 20 мин. Период полувыведения салициловой кислоты пропорционален принятой дозе и составляет 2; 4 и 20 мин при дозе 0,5–1,5 г соответственно. Препарат проникает в грудное молоко, синовиальную жидкость и сквозь гематоэнцефалический барьер.

Парацетамол хорошо абсорбируется после приема внутрь, с белками плазмы связывается до 15 % препарата. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 20–30 мин. Проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, менее 1 % — в грудное молоко.

Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при назначении его в дозе 10–15 мг·кг<sup>-1</sup>. Метаболизируется в печени: 80 % вступает в реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов; 17 % подвергается гидроксилированию и образованию активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом и образуют активные метаболиты. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. Период полувыведения — 2–3 ч. У больных пожилого возраста клиренс парацетамола снижается, период полувыведения увеличивается. Выводится почками: 3 % — в неизмененном виде.

Аналгин (метамизол натрия) хорошо всасывается в пищеварительном тракте. В стенке кишечника гидролизуетсся с образованием активного



метаболита, 50—60 % его связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. Проникает в грудное молоко.

После приема внутрь индометацин почти полностью всасывается в пищеварительном канале. Около 90 % связывается с белками крови, максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 2 ч после перорального применения. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой в основном в виде глюкуронида, период полувыведения — 4—11 ч.

После приема внутрь активное вещество диклофенак-натрия быстро и полностью всасывается, особенно быстро — в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (прием пищи замедляет всасывание), максимальная концентрация в крови после приема таблетки достигается через 20—60 мин. При первом прохождении через печень метаболизируется 50 % диклофенака. Препарат проникает в синовиальную жидкость, где его максимальная концентрация достигается на 2—4 ч позже, чем в плазме. Биотрансформация происходит путем глюкуронизации неизменной молекулы, но главным образом — посредством однократного и множественного метоксилирования, что приводит к образованию фенольных метаболитов, большая часть которых конъюгирует с глюкуроновой кислотой; два из них фармакологически активны. Общий системный клиренс диклофенака из плазмы крови составляет  $263 \pm 56$  мл·мин<sup>-1</sup>, конечный период полувыведения из плазмы 1—2 ч. Период полувыведения активных метаболитов — 1—3 ч. Около 60 % введенного диклофенака выводится с мочой в виде глюкуроновых конъюгатов, интактной молекулы активного вещества и метаболитов, которые превращаются в глюкуроновые конъюгаты. В неизменном виде выводится менее 1 % диклофенака. Остальная часть — в виде метаболитов с желчью и калом.

Кислота мефенамовая хорошо и полностью всасывается в пищеварительном канале.

Ибупрофен хорошо и быстро абсорбируется при приеме внутрь, активно проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови. Период полувыведения составляет 2 ч.

Напроксен почти полностью всасывается в пищеварительном канале. Около 99 % его связывается с белками плазмы крови, в полость сустава проникает медленно, через 3—4 ч после перорального приема концентрация напроксена в синови-

альной жидкости составляет 50 % концентрации в плазме крови, а через 15 ч — около 74 %. Выводится главным образом с мочой. Период полувыведения составляет 10—15 ч.

Терапевтическая концентрация после приема кетопрофена внутрь достигается через 30 мин. В организме подвергается глюкуронизации. Около 70—80 % препарата выводится с мочой (преимущественно в виде глюкуронида), 10 % — с калом.

Пироксикам легко всасывается в пищеварительном тракте, максимальная концентрация в плазме отмечена через 3—5 ч, хорошо связывается с белками плазмы.

Лорноксикам хорошо всасывается из пищеварительного канала в кровь, хорошо связывается с белками плазмы. После биотрансформации выводится в виде неактивных метаболитов через пищеварительный тракт и почки.

Мелоксикам после приема внутрь медленно абсорбируется в пищеварительном канале. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4—5 ч. Абсолютная биодоступность — около 89 %. Примерно 99,4 % мелоксикама связывается с белками плазмы крови. Концентрация его в синовиальной жидкости составляет 40—50 % концентрации в плазме крови. Подвергается биотрансформации с образованием четырех неактивных метаболитов, основной метаболит образуется в результате гидроксилирования. Экскретирует преимущественно в виде метаболитов, 43 % дозы выделяется с мочой, остальное — с калом.

После приема внутрь нимесулид хорошо всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация активного вещества в крови определяется через 1,5—2,5 ч после приема. Связывание с белками плазмы — 99 %. Метаболизируется в печени, основной метаболит — гидроксинимесулид (25 %) — фармакологически активен. Около 65 % нимесулида выводится с мочой, 35 % — с калом.

После перорального введения амизон быстро попадает в кровь, максимальная концентрация — через 2—2,5 ч. Амизон и его метаболиты длительно циркулируют в плазме крови (период полувыведения 13,5—14 ч), но быстро выводится из тканей (период полувыведения 2—3 ч), 90—95 % выводится с мочой в виде метаболитов.

Целекоксиб после приема внутрь натошак хорошо абсорбируется в пищеварительном канале, максимальная концентрация достигается через 2—3 ч. Биодоступность составляет 99 %, степень связывания с белками плазмы — 97 %. Препарат



метаболизируется в печени путем гидроксилирования, экскретируется в основном в виде метаболитов с мочой. Период полувыведения составляет 8—12 ч, равновесная концентрация в плазме достигается через 5 дней. Хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

**Фармакодинамика.** Механизм анальгезирующего действия:

1. Более выраженное влияние на периферический компонент боли.

1.1 Блокада циклооксигеназы, уменьшение образования простагландинов, а также угнетение других ферментов, что способствует образованию нейромедиаторов боли (гистамина, серотонина).

1.2 Снижение активности фибринолитических ферментов (протеаз), которые поддерживают воспаление, инфильтрацию, боль.

1.3 Благодаря уменьшению отека, инфильтрации тканей, давления на рецепторные окончания снижение генерации и проведения импульсов.

2. Угнетение центрального компонента — замедление проведения импульсов в области таламических бугров.

Механизм жаропонижающего действия: угнетение циклооксигеназы и образования простагландинов, уменьшение чувствительности центра терморегуляции к пирогенам; повышение процессов теплоотдачи вследствие расширения сосудов.

Механизм противовоспалительного действия:

1. Угнетение циклооксигеназы, снижение образования противовоспалительных простагландинов, эндопероксидов.

2. Блокада других ферментов, которые способствуют образованию других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина).

3. Стабилизация мембран лизосом, уменьшения выхода ферментов (протеаз), торможение клеточной реакции на флогогенное раздражение, угнетение образования комплекса антиген-антитело.

4. Торможение образования АТФ и энергетического обеспечения воспаления.

5. Ослабление тормозящего влияния простагландинов на клеточный иммунитет.

6. Угнетение активности гиалуронидазы, уменьшение проницаемости сосудов.

7. Антипролиферативное действие, уменьшение образования гранулем вследствие ограничения образования серотонина, брадикинина, которые усиливают деление фибробластов.

8. Салицилаты стимулируют образование глюкортикоидов; амизон, кислота мефенамовая — интерферона.

Кислота салициловая проявляет противовоспалительное, противомикробное, противогрибковое, антиферментативное действие, уменьшает потовыделение, в 1—2 %-й концентрации проявляет кератопластическую активность, в 5—10 %-й — кератолитическую. Обладает противовоспалительным, болеутоляющим, антиагрегантным (угнетает синтез тромбосана  $A_2$ ), урикозурическим, гипогликемическим, гипоchoлестеролемическим, желчегонным эффектами, может стимулировать дыхание, оказывать сосудорасширяющее действие, вызывать респираторный алкалоз.

Имеется также препарат ацелизин (смесь DL-лизина, ацетилсалицилата и глицина) для внутримышечного и внутривенного введения.

Анальгин и парацетамол больше влияют на циклооксигеназу в центральной нервной системе.

У анальгина в достаточной мере проявляется анальгезирующее, жаропонижающее действие, незначительно — противовоспалительное.

Бутадион в Украине применяется в виде мази с учетом его противовоспалительного и анальгезирующего воздействия.

У парацетамола выражены анальгезирующее, жаропонижающее свойства, практически нет противовоспалительного действия.

Анальгезирующая, противовоспалительная, жаропонижающая активность у кислоты мефенамовой более выражена, чем у салицилатов. Препарат обладает интерферогенным и вследствие этого — иммуномодулирующим, противовирусным эффектами.

Индометацин считают эталоном противовоспалительного эффекта, также выражена у него анальгезирующая, жаропонижающая, урикозурическая активность.

Диклофенак-натрий и ацеклофенак-натрий лишь незначительно уступают индометацину по противовоспалительной активности, а также оказывают анальгезирующее, жаропонижающее, антиагрегантное действие.

Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен) характеризуются противовоспалительной, жаропонижающей, противоболевой, урикозурической активностью.

У оксикамов (пироксикам, лорноксикам, мелоксикам) проявляется противовоспалительное, жаропонижающее, противоболевое, антиагрегантное действие.

Мелоксикам, нимесулид, целекоксиб более выражено угнетают активность циклооксигеназы-2 (образующейся при воспалении), что предопределяет выраженный противовоспалительный эффект.



Нимесулид также проявляет антиоксидантные свойства.

У НПВС отмечено жаропонижающее, противовоспалительное действие.

Амизон — оригинальный украинский препарат, оказывающий противовоспалительное, жаропонижающее, противовоспалительное, интерферогенное действия. Характеризуется антиоксидантными свойствами. Действие амизона как иммуномодулятора проявляется усилением гуморальных и клеточных звеньев иммунитета, влиянием на факторы природной противомикробной резистентности (уровень лизоцима).

Коксибы оказывают выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Выраженным противовоспалительным эффектом обладает кеторолак, хотя у него не обнаружено противовоспалительных и жаропонижающих свойств.

*Показания к применению:* кислоту салициловую применяют в мазях, линиментах, присыпках для лечения ран в хирургической, дерматологической практике. Кислоту ацетилсалициловую назначают при болевых синдромах (миозит, головная, зубная боль и др.), воспалительных заболеваниях (ревматизм, неспецифические поражения суставов — артриты, подагра), для профилактики инфаркта миокарда, инсульта, рака прямой кишки и других онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, а также при лихорадке.

Анальгин назначают при неврологической боли (зубной, головной, невралгии), при лихорадке, иногда включают в комплексную фармакотерапию более выраженных болевых синдромов.

Бутадион в мази используют при травмах кожи, отеках, растяжении мышц, фантомной боли, ожогах, при лечении артритов, артрозов.

Парацетамол рекомендуют при неврологических болях (головной, зубной, миалгии и др.), при лихорадке.

Кислота мефенамовая показана при воспалительных заболеваниях (артриты, ревматизм), неврологических болях, лихорадке, вирусных заболеваниях.

Индометацин назначают при воспалительных заболеваниях суставов ревматического и неревматического происхождения, при подагре, заболеваниях ЛОР-органов.

Диклофенак-натрий, ацеклофенак-натрий, ибупрофен и другие производные пропионовой кислоты, оксикамы рекомендуют при воспалительных заболеваниях суставов и болевом синдроме при этом, а также при лихорадке.

Амизон показан при вирусных заболеваниях, для устранения болевого синдрома, при заболеваниях суставов, менингоэнцефалите.

Кетополак в основном устраняет неврологические боли.

*Побочные эффекты:* кислота ацетилсалициловая вызывает диспепсические нарушения, ослабление слуха, внимания, аллергические реакции, бронхоспазм, желудочные кровотечения, анемию. Нежелательным эффектом анальгина считают аллергические реакции, угнетение кроветворения.

Парацетамол может вызывать гепатотоксичность, нефротоксичность, аллергические реакции, диспепсические расстройства, угнетение кроветворения.

Осложнения фармакотерапии кислоты мефенамовой проявляются как аллергические реакции, диспепсические расстройства, слабость.

Индометацин чаще, чем другие препараты, вызывает побочные реакции — диспепсические явления, аллергические реакции, головную боль, головокружение, спутанность сознания, угнетение кроветворения, задержку солей, воды, ulcerогенный эффект.

При использовании диклофенак-натрия отмечают диспепсические расстройства, аллергические реакции, явления язвенного нарушения пищеварительного канала, угнетения кроветворения.

Производные пропионовой кислоты (ибупрофен и др.) могут обусловить диспепсические расстройства, ulcerогенное влияние, гепатит, панкреатит, нефротический синдром, аллергические реакции, ухудшение слуха, зрения.

Пироксикам вызывает головную боль, головокружение, диспепсические, аллергические реакции, сердцебиение, угнетение кроветворения.

Мелоксикам может проявлять аллергические, диспепсические нарушения, оказывать ulcerогенное действие, вызывать шум в ушах, сонливость, повышение артериального давления.

При лечении амизоном может возникать горечь в ротовой полости, легкий отек слизистой оболочки.

Нимесулид может вызвать аллергические проявления, диспепсические расстройства, головокружение.

Аллергические, диспепсические расстройства, угнетение кроветворения, ulcerогенное действие, головная боль, головокружение отмечены также у коксибов.

У рофекоксиба выражены нарушения сердечно-сосудистой системы — повышение артериального давления, аритмии.



Ненаркотические анальгетики имеют большое значение в спортивной медицине для уменьшения неврологических, мышечных болей.

#### Формы выпуска препаратов

Morphini hydrochloridum — таблетки по 0,01 г, ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

Omnoponum — ампулы по 1 мл 1 и 2 %-го раствора

Codeini phosphas — порошок

Promedolum — порошок, таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 1,5 и 2 %-го раствора

Phentanylum — ампулы по 2 и 5 мл 0,005 %-го раствора

Pentazocini hydrochloridum — таблетки по 0,05 г

Pentazocini lactase — ампулы по 1 и 2 мл 3 %-го раствора, суппозитории ректальные 0,05 г

Tramadolum — капсулы по 0,05 г; ампулы по 1 и 2 мл 5 %-го раствора

Nalorphini hydrochloridum — ампулы по 1 мл 0,5 %-го раствора

Naltrexoni hydrochloridum — таблетки по 0,0005 г

Naloxoni hydrochloridum — ампулы по 1 мл 0,04 %-го раствора

Acidum acetylsalicylicum — таблетки по 0,25 и 0,5 г (анальгетик), таблетки по 0,075 и 0,325 г (антиагрегант)

Analginum — таблетки по 0,5 г; ампулы по 1 и 2 мл 25 и 50 %-го раствора

Paracetamolum — таблетки по 0,2 г; мазь 5 %-я 20 г

Acidum mephenamicum — таблетки по 0,25; 0,35 и 0,5 г

Ibuprophenum — драже и таблетки по 0,2 г

Diclofenac-natrium — таблетки по 0,025 г, ампулы по 3 мл 2,5 %-го раствора

Indomethacinum — драже, капсулы по 0,025 г; таблетки по 0,01; 0,025; 0,1 г; таблетки ретард по 0,075 г; мазь 10 %-я 40 г, суппозитории ректальные по 0,05 г; капсулы по 0,02 г

Meloxicam — таблетки по 0,0075; 0,015 г

Amizonum — таблетки по 0,25 г

Rygoxicatum — таблетки по 0,01 г; капсулы по 0,02 г

### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, подавляющие развитие воспалительного процесса, называются противовоспалительными препаратами. Воспалительный процесс — это универсальная реакция

организма на действие повреждающих факторов внешней среды: инфекционных, химических, физических и пр. Во многих случаях воспаление играет защитную роль, способствует ограничению очага повреждения и уничтожению инфекционного агента. Но при генерализированных формах такой процесс может приводить к значительному повреждению органов и тканей с нарушением их функции. В случаях, когда возможно этиотропное лечение, оно способствует уменьшению и исчезновению воспаления, и нет необходимости в применении противовоспалительных средств, тогда как при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, которое на определенном этапе может приводить к инвалидизации больных, раннее применение средств противовоспалительного действия является обязательным компонентом лечения.

#### Классификация противовоспалительных средств:

- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- стероидные противовоспалительные средства (СПВС);
- противовоспалительные средства медленно-го действия, или средства "базисной" терапии.

#### Нестероидные противовоспалительные средства

При воспалительных процессах мышц, суставов, костной ткани (ревматоидных заболеваниях) чаще используют НПВС, которые обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. История открытия этих веществ начинается с использования салицилатов (1864). Все препараты характеризуются неспецифичностью действия, т. е. противовоспалительный эффект выражен при воспалении любого генеза и локализации процесса. В наше время НПВС, в том числе ингибиторы, являются наиболее часто применяемыми в мире классами лекарств. Ежегодная продажа этих препаратов, как по рецептам врачей, так и в целях самолечения (в несколько раз больше), превышает сумму 6 млрд долларов.

#### Классификация НПВС по химическому строению

1. Производные кислоты салициловой — кислота ацетилсалициловая (аспирин), ацетилсалицилат лизина, бен-гей (комбинированный препарат).
2. Производные пиразолона — анальгин, фенилбутазон (бутадон, в Украине снят с производства).



3. Производные антраниловой кислоты — мефенамовая и флуфенамовая кислоты, натрия мефенаминат.

4. Производные пропионовой кислоты — ибупрофен, напроксен, кетотифен, сургам, флурбипрофен.

5. Производные уксусной кислоты — диклофенак-натрий, индометацин, сулиндак, набуметон.

6. Производные оксикамов — пироксикам, лорноксикам, мелоксикам.

7. Производные кислоты изоникотиновой — амизон.

8. Производные коксидов — целекоксиб, рофекоксиб.

9. Производные других химических групп — этодолак, набуметон, месулид.

10. Комбинированные препараты — реопирин, копацил, диклокаин.

#### *Классификация НПВС по механизму действия*

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 — кислота ацетилсалициловая в малых дозах.

2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — большинство НПВС.

3. Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 — мелоксикам, нимесулид.

4. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 — целекоксиб, рофекоксиб.

**Фармакодинамика.** Основным механизмом противовоспалительного действия НПВС, как и анальгетиков-антипиретиков, является угнетение циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента, принимающего участие в превращении арахидоновой кислоты в эндопероксиды, из которых синтезируются простагландины и тромбоксан.

В очаге воспаления под действием различных повреждающих факторов активируется фермент фосфолипаза  $A_2$  (ФЛА $_2$ ), под влиянием которой из фосфолипидов клеточных мембран и освобождается арахидоновая кислота. Простагландины (ПГ) являются медиаторами и модуляторами воспаления, болевого синдрома и лихорадки.

Ингибирование ЦОГ резко сокращает уровень ПГ, ответственных за основные симптомы воспаления: отек, расширение сосудов, жар, боль, т. е. терапевтической мишенью противовоспалительных препаратов является фермент ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. Первая принимает участие в важнейших физиологических процессах, в частности в синтезе простагландина и других простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функ-

цию тромбоцитов и кровообращение в почках. Уровень ЦОГ-2 в нормальных условиях низкий и возрастает под влиянием цитокинов и других противовоспалительных агентов. Этот фермент принимает участие в синтезе простаноидов, необходимых для развития и поддержания воспаления, поэтому противовоспалительное действие НПВС обусловлено угнетением ЦОГ-2, а побочные реакции — ЦОГ-1, ЦОГ-3 функционирует в структурах ЦНС.

Для препаратов нового поколения (мелоксикам, месулид, теноксикам, лориоксикам, эльдерин, солпафлекс, набуметон и др.) отличительным в механизме действия от традиционных НПВС является избирательное угнетение ПГ, что приводит к выраженной противовоспалительной активности новых препаратов и одновременно к низкой степени развития осложнений при их длительном применении.

Высокоселективным специфическим ингибитором ЦОГ-2 является целекоксиб, он обладает очень низким сродством с ЦОГ-1, поэтому не влияет на синтез тех ПГ, которые отвечают за физиологические процессы в слизистой оболочке желудка и тромбоцитах.

Механизм действия НПВС связан также со многими звеньями патогенеза воспаления, боли и лихорадки и включает ряд процессов.

Так, угнетение НПВС экссудативной фазы воспаления является следствием снижения активности медиаторов воспаления — ПГ, брадикинина, гистамина, серотонина, что ведет к уменьшению проницаемости сосудистой стенки. При воспалении происходит высвобождение и взаимодействие ПГ и других медиаторов воспаления.

Простагландины сенсibiliзируют ноцирецепторы, сосуды, ткани, повышают и реактивность к действию неспецифических медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, комплемент, микросомальные ферменты). В свою очередь гистамин играет роль пускового механизма воспаления, расширяет микрососуды, повышает их проницаемость.

Серотонин также увеличивает проницаемость сосудов. Кинины могут вызывать основные проявления воспаления — расширение сосудов, боль, усиливать соответствующие эффекты гистамина и серотонина, биосинтез ПГЕ $_1$  и ПГЕ $_2$ . Наряду с медиаторной ролью ПГ могут быть модуляторами воспаления, влияя на агрегацию тромбоцитов (ингибируют биосинтез тромбоксана). На поздних стадиях в воспалении участвуют комплемент,



лизосомальные ферменты и другие медиаторы (кинины, лейкотриены). Важным компонентом механизма действия является местный эффект: они предупреждают выход из клетки лизосомальных ферментов и уменьшают степень развития воспалительного процесса.

Антигиалуронидазная активность НПВС также способствует уменьшению проницаемости (противоотечный эффект) сосудов и клеточных мембран в очаге воспаления.

Нестероидные противовоспалительные средства угнетают окислительное фосфорилирование, что нарушает синтез гликозаминогликанов, а это тормозит процессы пролиферации; подавляет развитие фиброзной фазы воспаления при ревматизме.

Тормозя свободнорадикальные реакции, НПВС уменьшают тем самым уровень свободных радикалов кислорода, которые повреждают клеточные мембраны в месте воспаления и способствуют его распространению.

Эти средства блокируют образование АТФ и этим уменьшают энергообеспечение воспалительной реакции.

Снижение интенсивности воспалительной реакции, отека тканей под влиянием НПВС сопровождается уменьшением болевых ощущений. Снижая образование ПГЕ<sub>1</sub> и ПГЕ<sub>2</sub>, НПВС уменьшают их потенцирующее действие на болевые рецепторы и поступление болевых импульсов в ЦНС. Кроме того, препараты этой группы ограничивают накопление ПГ в структурах головного мозга, участвующих в восприятии боли. Это приводит к уменьшению болевого синдрома, особенно связанного с воспалительной реакцией — центральный механизм. Значение противовоспалительных свойств НПВС в снижении боли обусловлено также и чисто механическими факторами. Уменьшение отека снижает давление на барорецепторы, способствует ослаблению болевых ощущений — периферический механизм.

Жаропонижающий эффект НПВС связан с их способностью угнетать синтез ПГ и других пирогенов, вызывающих гипертермическую реакцию, а также с угнетающим действием на центральные механизмы температурной реакции. НПВС уменьшают содержание ПГ в спинномозговой жидкости и снижают активирующее влияние пирогенов на центр терморегуляции в гипоталамусе. Это обуславливает увеличение теплоотдачи и усиление потоотделения вследствие понижения температуры тела.

Амизон обладает иммуномодулирующим эффектом, усиливая гуморальный и клеточный иммунитет, влияя на факторы природной противомикробной резистентности (уровень лизоцима). Амизон является активным пероральным индуктором эндогенного интерферона. Иммуномодулирующие свойства имеются также у кислоты мефенамовой.

Нестероидным противовоспалительным средствам (ацетилсалициловая кислота, ацетилсалицилат лизина, кетопрофен, диклофенак-натрий, нифедипиновая кислота, индометацин, артротек, анапирин) свойственен также антиагрегантный эффект. Десенсибилизирующее действие характерно для индометацина, диклофенак-натрия, ацетилсалициловой кислоты.

По степени противовоспалительной активности НПВС можно расположить следующим образом: индометацин = диклофенак > мелоксикам > нимесулид > пироксикам > кетопрофен > напроксен > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота.

Ненаркотический анальгетик парацетамол (параацетаминифен) обладает высокой анальгезирующей и антипиретической активностью, но противовоспалительный эффект у него практически отсутствует. Уже в небольших дозах он угнетает изоформу ЦОГ-3 в структурах ЦНС и не влияет на этот фермент в периферических тканях.

Приводим далее сравнительную характеристику препаратов.

#### Салицилаты

Кислота ацетилсалициловая (аспирин) — НПВС, используемое в клинике более 100 лет. В наше время ежегодно производится около 50 тысяч тонн аспирина.

**Фармакокинетика.** Кислота ацетилсалициловая (АСК) всасывается в желудке и верхних отделах тонкой кишки. Латентный период составляет 30 мин, максимальное содержание в плазме крови наблюдается через 2 ч, длительность действия — 4–6 ч. Как противовоспалительное средство АСК назначают в суточной дозе 3–4 г (до 6 г). Кинетика АСК зависит от дозы: при применении в дозе 300–400 мг ее уровень в плазме повышается пропорционально, при увеличении разовой дозы препарата до 1–2 г его концентрация в плазме крови возрастает непропорционально быстро, что может привести к развитию интоксикации, поэтому разовая доза не должна превышать 1 г.

Используется при ревматизме, инфекционно-аллергическом миокардите, ревматоидном полиартрите, системной красной волчанке и пр. Производные салициловой кислоты применяют преимущественно при воспалительных процессах



и болевых синдромах умеренной силы (миозит, миалгия, артралгия, невралгия, зубная, головная боль, дисменорея). Как антиагрегант АСК действует на начальную фазу тромбообразования в небольших дозах — 0,08—0,3 г в день или через день. В таких дозах препарат нарушает синтез тромбоксана  $A_2$  путем ацетилирования ЦОГ. Антиагрегантное действие сохраняется на протяжении 4—7 дней, поскольку ингибирующее влияние на ЦОГ тромбоцитов необратимо. В указанных дозах АСК назначают для предупреждения послеоперационных тромбов, при наличии тромбофлебитов, тромбоза сосудов сетчатки, нарушениях мозгового кровообращения, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений при стенокардии и инфаркте миокарда.

Лизина ацетилсалицилат — водорастворимая форма АСК — применяется для парентерального введения.

Бен-гей — комбинированный препарат группы салицилатов, в состав которого входят метилсалицилат и ментол, проявляет выраженное анальгезирующее и разогревающее действие. Используется для местного применения при мышечной и суставной боли. В форме мази, спортивного бальзама используется для снятия мышечного напряжения перед тренировками и после них, а также — для снятия болевого синдрома при миалгии и артралгии.

**Побочные эффекты:** осложнения терапии салицилатами связаны с раздражением слизистой оболочки. Блокада ПГ слизистой оболочки, которые угнетают секрецию хлористоводородной кислоты и повышают выделение слизи, приводит к обострению язвенной болезни желудка. Возможны развитие аллергических реакций в виде сыпи, приступы бронхиальной астмы, анафилактический шок. У беременных салицилаты могут задерживать наступление родовой деятельности, в конце беременности могут способствовать преждевременному заращиванию боталлового протока, что приводит к рождению ребенка с соответствующей сердечной патологией. В случаях длительного применения развивается хроническое отравление — салицизм, характеризующийся головной болью, снижением слуха, нарушением сознания, угнетением, сонливостью, тошнотой, рвотой, диареей, респираторным алкалозом. Эти отрицательные явления исчезают после отмены АСК. Острое отравление АСК может развиваться, если разовая доза превышает 2 г (у детей — 1 г). К описанной симптоматике присоединяются повышение температуры тела, тревога, галлюцина-

ции, маниакальное состояние, судороги, кома. Наблюдаются дегидратация и кетоз, метаболический ацидоз, развиваются геморрагии. Такие больные подлежат лечению в стационаре в целях ликвидации дегидратации, нарушений кислотно-щелочного равновесия. Для выведения АСК из организма промывают желудок раствором натрия гидрокарбоната, назначают адсорбенты, осуществляют форсированный диурез, перитонеальный диализ или гемодиализ. Внутривенно вводят викасол, раствор натрия гидрокарбоната, глюкозы, калия хлорида; проводят переливание крови, обкладывают больного компрессом со льдом.

**Фенилбутазон (бутадиион)** отличается от других пиразолонов более выраженной противовоспалительной активностью, чем у салицилатов, однако анальгезирующий и жаропонижающий эффекты у бутадииона слабее, чем у них. Основные осложнения при использовании препарата — нарушения гемопоэза: апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

При приеме бутадииона и других НПВС нарушается репарация хряща суставов и субхондриальных отделов костной ткани, что может привести к образованию очагов деструкции и кист. При этом НПВС уменьшают боль и явления синовита, но не задерживают дегенеративно-дистрофических изменений в тканях суставов, поэтому их рекомендуют применять только в период обострения воспалительного процесса.

Учитывая наличие большого количества побочных эффектов, бутадиион в настоящее время используют для наружного применения в виде 5 %-й мази.

Мефенамовая кислота по анальгетическому действию превосходит АСК. Нифлуфенамовая кислота в виде геля и крема более активна, чем мефенамовая кислота.

**Индометацин** обладает выраженной противовоспалительной, анальгезирующей и жаропонижающей активностью, его применяют внутрь по 25—50 мг 2—3 раза в день. Быстро и почти полностью адсорбируется из кишечника. Максимальное действие развивается через 2 ч, период полувыведения составляет 7 ч. Индометацин — одно из наиболее активных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите, периартритах, анкилозомизирующем спондилите (болезнь Бехтерева), остеоартрозах, подагре, воспалительных заболеваниях соединительной ткани, костно-мышечной системы, тромбофлебите. Применяют его длительное время, при резкой отмене препарата патологический процесс может обостриться.



**Побочные эффекты:** встречаются у 25—50 % больных даже при применении препарата в небольших дозах, особенно у детей до 7 лет. Характерны диспепсические расстройства, оказывает ulcerогенное действие. Для профилактики отрицательного влияния на ЖКТ препарат необходимо принимать после еды, запивать молоком или раствором натрия гидрокарбоната, применять антацидные средства.

Индометацин может вызвать мигренеподобную головную боль, головокружение, расплывчатость зрительного восприятия, депрессию. Эти явления особенно опасны у лиц, профессия которых требует быстрой психологической и физической реакции. Иногда препарат вызывает аллергические реакции, гранулоцитопению, поражение печени и почек. Противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при бронхиальной астме. Его не следует назначать женщинам в период беременности и лактации. Индометациновая мазь объединяет в себе высокоэффективное действующее вещество и удобную лекарственную форму, что обеспечивает высокую биодоступность препарата, а также отсутствие системных побочных эффектов.

**Ибупрофен** — производное пропионовой кислоты; по силе противовоспалительного действия слабее индометацина. Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие. Как противовоспалительное средство применяют в суточной дозе 0,6—1,2 г. Назначают внутрь 3—4 раза в сутки при ревматоидном артрите, деформирующим остеоартрозе, анкилозирующем спондилезе, особенно если больные не переносят АСК. Ибупрофен иногда вызывает диспепсические расстройства, аллергические реакции. Возможна перекрестная аллергия с пенициллином. Описаны случаи гранулоцитопении.

**Диклофенак-натрий** (ортофен, вольтарен) — производное фенилуксусной кислоты — по силе противовоспалительного действия превосходит ибупрофен, обладает анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и низкой токсичностью, не вызывает деградации гликозаминогликанов и не вызывает деградации коллагена в суставах. При приеме внутрь максимальный эффект развивается через 2 ч и продолжается 6—7 ч. Применяют при ревматизме, артрозах, спондилоартрозах. Препарат хорошо переносится, иногда наблюдаются диспепсические расстройства, аллергические реакции. При длительном применении возможно ulcerогенное действие. Противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в

первом триместре беременности. При длительном применении необходимо контролировать картину крови.

**Кетопрофен** подавляет агрегацию тромбоцитов, противовоспалительный эффект при суставном синдроме наступает к концу первой недели.

**Пироксикам** — производное оксикама, оказывает сильное противовоспалительное действие, хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 3—5 ч, период полувыведения составляет 48—50 ч, суточная доза — 20—40 мг (при увеличении ее до 60 мг действие возрастает, но увеличивается и количество побочных эффектов). Применяют препарат 1—2 раза в сутки. Довольно высок риск развития желудочно-кишечных кровотечений, что объясняется большим периодом полувыведения.

**Лорноксикам** несколько превышает пироксикам по активности. Мелоксикам преимущественно влияет на ЦОГ-2 и вызывает меньше побочных эффектов со стороны пищеварительного канала.

Основные побочные эффекты, которые наблюдаются при применении НПВС — неселективных ингибиторов ЦОГ, представлены в таблице 2.15.

ТАБЛИЦА 2.15 — Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (Скаун, Посохова, 2003)

Желудочно-кишечный тракт	Пептические язвы и множественные микроэрозии Эзофагит Эрозивные поражения тонкой и толстой кишки
Почки	Обратимая острая почечная недостаточность Водно-электролитные расстройства Хроническая почечная недостаточность и интерстициальный фиброз Интерстициальный нефрит Нефротический синдром
Сердечно-сосудистая система	Усиление артериальной гипертензии Усиление застойной сердечной недостаточности Усиление стенокардии
Печень	Повышение уровня трансаминаз Фульминантная почечная недостаточность (редко)
Центральная нервная система	Головные боли Сонливость Спутанность сознания и нарушение поведения Асептический менингит
Система крови	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия Гранулоцитопения и апластическая анемия
Кости, суставы	Нарушение репарации хряща и субхондральной костной ткани (прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в тканях сустава)
Другие эффекты	Усиления астмы и полипоза носа Высыпания на коже



Лечение воспалительных заболеваний соединительной ткани ревматоидного характера — трудный и сложный процесс, требующий поддержания определенной последовательности. В начале заболевания используют НПВС, главная цель их применения — угнетение воспалительного процесса, уменьшение болей, ригидности мышц и суставов. Вместе с тем они не изменяют течения заболевания. Модифицировать течение заболевания могут препараты базисной терапии.

**Средства базисной терапии, применяемые при лечении ревматоидного артрита, системных и других заболеваний соединительной ткани**

В патогенезе этих заболеваний существенную роль играет гиперчувствительность замедленного типа. В ее осуществлении участвуют цитотоксические Т-лимфоциты, разрушающие клетки, имеющие на своей поверхности антигены; сенсibilизированные Т-лимфоциты, которые посредством своих лимфокинов рекрутируют моноциты, превращая их в макрофаги, активируют секрецию и функцию последних, заключающиеся в цитотоксичности, фагоцитозе поврежденных клеток и пр. Но в патологически измененной синовиальной оболочке суставов (при ревматоидном артрите) или соединительной ткани при ее патологии обнаружены и иммунные комплексы (т. е. Ig и компоненты системы комплемента), и макрофаги, которые освобождают протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода, различные цитокины и т. д.

В разворачивании патологического процесса одну из ключевых функций выполняет монокин — интерлейкин-1 (ИЛ-1), продуцируемый макрофагами, инфильтрирующими поврежденные ткани, и синовиоцитами, приобретающими такую способность. Из-за повышенного его образования активизируются синтез ПГЕ<sub>2</sub> и функция нейтрофилов; и то, и другое стимулирует латентные протеазы, разрушающие синовиальную оболочку хряща. При этом образуются метаболиты коллагена, обладающие свойствами эндогенных антигенов, активизируются лимфоциты, освобождающие различные лимфокины, из которых следует отметить ИЛ-2, активирующий пролиферацию Т-лимфоцитов-киллеров, а также лимфокины, передающие сенсibilизацию другим клеткам, образуя их клоны.

При лечении системных заболеваний соединительной ткани применяются так называемые базисные противоревматические средства, для которых характерно развитие медленного эффекта — через несколько месяцев после начала ле-

чения (хингамин, пенициллинамин, препараты золота), цитостатики, а также глюкокортикоиды.

**Хингамин** (делагил, хлорохин) введен в медицину в качестве противомаларийного средства, но он способен подавлять воспалительные реакции, в которых участвует элемент гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны лизосом, ограничивая выход из них гидролазы и тормозя этим фазу альтерации обычного воспаления. Кроме того, хингамин подавляет активность нуклеиновых кислот (внедряясь между парами их оснований), в частности лимфоцитов, тормозит продукцию ими лимфокинов, в том числе ИЛ-2, в результате снижается активность и деление Т-лимфоцитов, стимулирующее влияние Т-хелперов на деление моноцитов, продукцию ими ИЛ-1. В результате воспалительный процесс, возникающий из-за попадания антигена в соединительную ткань сустава, постепенно затухает. Применяют его при непрерывно рецидивирующем ревматизме, среднетяжелой форме ревматоидного артрита, системной красной волчанке и некоторых других заболеваниях подобного рода. Терапевтический эффект развивается медленно (через 10—12 нед) при ежедневном приеме препарата. Лечение должно быть длительным — минимум 6 мес, обычно 1—2 года.

Столь длительное назначение препарата может сопровождаться возникновением нежелательных эффектов, связанных с накоплением препарата в тканях (угнетение секреции желудочного сока, нарушение функции печени, дерматит, лейкопения, миопатия). Наиболее опасна ретинопатия, способная привести к слепоте, поэтому при применении препарата надо регулярно контролировать остроту и величину поля зрения, назначать соляную кислоту с пепсином, нестероидные анаболические средства (оротовую кислоту, карнитин и др.).

**Пеницилламин** (купренил) — продукт метаболизма пенициллина; содержит сульфгидрильную группу, способную связывать многие вещества, в том числе тяжелые металлы. Считается, что пеницилламин образует комплексные соединения с медью, облегчая этим ее доставку в очаги воспаления, в которых обычно снижены и ее содержание и активность супероксиддисмутаза, устраняющие избыток свободных радикалов кислорода, освобождающихся в очаге воспаления и повреждающих мембраны соседних клеток. Образует комплексные соединения с железом, пеницилламин ограничивает его катализирующую роль в обра-



зовании чрезвычайно активного радикала кислорода ( $\cdot\text{OH}$ ). Кроме того, он тормозит образование антигенов коллагеновой структуры.

Применяют пеницилламин преимущественно при лечении активного прогрессирующего ревматоидного артрита. Терапевтический эффект проявляется через 12 нед, отчетливое улучшение — через 5–6 мес. При длительном назначении возможны нежелательные эффекты: высыпания, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, временная потеря вкуса, тромбоцитопения (иногда тяжелая с геморрагиями), протеинурия (иногда заканчивающаяся развитием нефротического синдрома).

Препараты золота — кризанол, солганал, ауротиоглюкоза, ауринофин — нарушают захват антигена макрофагами, препятствуют освобождению интерлейкина-1 моноцитами и интерлейкина-2 лимфоцитами, подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, снижают активность Т-хелперов, образование Ig В-лимфоцитами, ревматоидного фактора, иммунных комплексов, тормозят активацию системы комплемента.

Эти препараты используют для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, псориатического артрита и других коллагенозов. Растворы (кризанол, солганал — масляные, ауротиоглюкоза — водный) предназначены для парентерального введения (внутримышечно или непосредственно в область пораженного сустава), ауринофин — препарат для перорального приема.

Инъекции указанных препаратов производят 1 раз в неделю (ауринофин принимают ежедневно) длительное время. Первые признаки улучшения состояния больного могут проявиться через 6–7 нед, отчетливый терапевтический эффект возникает через 10–12 нед. Для получения более выраженного эффекта препараты золота назначают одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами или с глюкокортикоидами. Надо отметить, что приблизительно у 25–30 % больных эти препараты оказываются неэффективными, но об этом можно судить после 6 мес их использования.

Осложнения при применении препаратов золота: сыпь, язвы на слизистой оболочке рта, протеинурия, тромбоцитопения и изредка панцитопения, отмечают функциональные нарушения печени, при пероральном применении иногда может возникнуть нитритоидный криз. Пероральный препарат менее опасен, так как выводится стенкой толстой кишки, меньше накапливается в почках и печени.

**Цитостатики** (циклофосфан, хлорбутин, азатиоприн реже — меркаптопурин, циклоспорин А) применяют при лечении диффузных заболеваний соединительной ткани. Угнетая деление клеток, в том числе лимфоидной ткани, они ограничивают образование иммунокомпетентных клеток и развитие иммунологических механизмов при ревматоидном артрите, системной волчанке и пр. Названные препараты рассматривают как резервные, обычно их применяют при неэффективности других противоревматоидных средств медленного действия.

Назначают их иногда и при тяжелых формах заболевания с ГАТ, так как ингибируя деление Т-лимфоцитов они нарушают их кооперацию с В-лимфоцитами, а следовательно, и образование иммуноглобулинов.

При назначении цитостатиков возможны серьезные осложнения.

**Циклоспорин А** — это антибиотик, являющийся циклическим пептидом, состоящим из 11 аминокислот. Препарат внедряется в лимфоциты, связывается с цитоплазматическими и ядерными белками, тормозя кодирование синтеза в активированных Т-лимфоцитах лимфокинов, в частности интерлейкина-2,  $\gamma$ -интерферона, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, фактора их хемотаксиса. Кроме того, он стимулирует функцию моноцитов (так как подавляет их активирование лимфокинами), в том числе продукцию интерлейкина-1, подавляет генерацию кланов цитостатических клеток-киллеров по отношению к пересаженным тканям. Очень важным является его свойство сохранять и даже повышать активность Т-супрессоров, т. е. циклоспорин А способствует проявлению естественной иммунодепрессии, подавляет отторжение пересаженных тканей и органов. Он меньше других цитостатиков угнетает деление клеток в различных тканях, и при его применении возникает меньше гематологических и инфекционных осложнений.

Применяют циклоспорин А обычно в комбинации с преднизолоном при лечении больных с гломерулонефритом, что позволяет снизить дозу преднизолона и уменьшить количество обострений данного заболевания.

При назначении циклоспорина А необходимо поддерживать его уровень в плазме крови не выше  $200\text{--}400\text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$ , чтобы не допустить развития тяжелых осложнений. При более высоких концентрациях циклоспорина А в крови у больного может нарушиться кровоснабжение почек,



уменьшиться диурез, фильтрация в клубочках, повыситься уровень калия в плазме крови и артериальное давление, развиться гиперхлоремический ацидоз, появиться гипомагниемия, проявляющаяся в возникновении тремора, судорог. Кроме того, при приеме циклоспорина А могут наблюдаться гиперплазия десен, торможение образования простаглицлина эндотелиальными клетками, что способствует тромбообразованию, угнетение функции печени. При неэффективности НПВС и средств базисной терапии и в случаях очень тяжелого течения воспалительного процесса применяют глюкокортикостероиды.

#### **Стероидные противовоспалительные средства**

По химическому строению стероидные противовоспалительные средства (СПВС) относятся к 11,17-оксикортикостероидам. Первыми препаратами этой группы были естественные глюкокортикоиды, выделенные из надпочечников — гидрокортизон и кортизон. В настоящее время осуществлен синтез этих веществ, а также ряда их аналогов и производных.

Из синтетических аналогов СПВС наиболее часто в клинической практике используют преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона), метилпреднизолон, а также фторированные производные — дексаметазон, триамцинолон, флуметазон, бетаметазон. При введении в молекулу одного или нескольких атомов фтора происходит существенное повышение противовоспалительной активности препаратов.

Противовоспалительный эффект СПВС в первую очередь связан с их способностью ингибировать фермент фосфолипазу  $A_2$  (ФЛА<sub>2</sub>) через белок липокортин, индуцируя его образование в лейкоцитах.

Этот фермент участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов, освобождая из них арахидоновую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза противовоспалительных медиаторов — простаглицлинов и лейкотриенов. К тому же СПВС угнетают ген, кодирующий образование ЦОГ-2, функционирующей в очаге воспаления, не влияя на ЦОГ-1 в нормальных тканях. Таким образом, глюкокортикоиды существенно подавляют образование простаглицлинов в очаге воспаления. Кроме того, они обладают антиоксидантными свойствами, тормозя пероксидное окисление липидов и сохраняя целостность клеточных мембран. Этим они препятствуют распространению воспаления.

Антипролиферативный эффект СПВС связан с ограничением миграции моноцитов в очаг вос-

паления и торможением деления тромбобластов, а также ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления и торможением деления фибробластов. Они также подавляют синтез мукополисахаридов и этим ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг воспаления. В результате сокращается развитие фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза. СПВС угнетают активность коллагеназы — протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию костей при ревматоидном артрите.

Используют СПВС при всех формах активного ревматизма и прежде всего — при первичном ревмокардите, красной волчанке, ревматоидном артрите. Для получения наилучшего эффекта их рекомендуется вводить локально, т. е. делать внутрисуставные, интрасиновидальные и другие инъекции. Курс лечения обычно длится 1—2 мес, отмена препаратов должна проводиться медленно. Часто глюкокортикоиды в острой стадии ревматоидного процесса или при ревматоидном артрите сочетают с НПВС, потому что под влиянием комплексной терапии в более короткие сроки и у большего числа больных уменьшаются признаки поражения сердца, суставов, формирование пороков. (Побочные эффекты и дозы СПВС см. в соответствующем разделе.)

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Напряженная интенсивная тренировка — это практически всегда своего рода травматизация, сопровождающаяся воспалением. Происходит физиологическое изнашивание активно работающей мышечной ткани, распад биологических структур, да и сам процесс тренировки чреват постоянным риском образования микро- и макротравм (вывихи, растяжения, ушибы и даже частичные или полные разрывы мягких тканей). При этом следует учитывать: чем выше квалификация атлета и процент мышечной массы в организме, тем больше возможность развития процессов аутоотравматизации вследствие мощнейших произвольных сокращений мышечных волокон и некоторого отставания биологической прочности мышечной и связочно-суставной ткани от функциональных возможностей центральной нервной системы и поперечнополосатой мускулатуры. Этот дисбаланс сам по себе способствует активному применению различных допинговых препаратов, стимулирующих работоспособность, в том числе анаболических стероидов, что запрещено WADA.



Применение НПВС для лечения спортивных травм давно распространено и достаточно популярно в практике спортивной медицины. Используются различные лекарственные формы, а именно — мази, гели, линименты, таблетки, инъекции, свечи, пластыри.

Как уже указывалось, общим механизмом действия НПВС является ингибирование синтеза медиаторов воспаления, простагландинов, а также уменьшение отека и периферическое анальгезирующее воздействие. Одно из свойств НПВС — их способность влиять на реологические свойства крови путем воздействия на мембрану клеток крови. Эти средства препятствуют агрегации (слипанию) клеток крови, образованию стазов (застоев крови в капиллярах и прекапиллярах), формированию тромботических масс. Весь этот комплекс проявлений фармакологических свойств способствует уменьшению болевого синдрома, снижению отека, замедлению и приостановке воспалительных реакций, более быстрому восстановлению функции поврежденного органа или ткани.

В популярной спортивной литературе, особенно изданной в США, иногда рекомендуются чрезмерные дозировки НПВС — например, до 12 г ибупрофена в сутки. Конечно, ориентироваться на них нельзя. Возможно увеличение указанной в инструкции дозировки максимум на 20–40 %.

Применение НПВС показано при различных травмах легкой и средней степени тяжести (растяжениях, ушибах, вывихах, надрывах мышц и связок), а также при микротравматизации мягких тканей и опорно-двигательного аппарата. Однако нельзя не учитывать, что современные высокоэффективные НПВС, обладая мощным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, часто маскируют болевые сигналы организма о надвигающейся серьезной угрозе в виде тяжелой травмы — чаще всего, опорно-двигательного аппарата или мягких тканей. Используя эти средства, спортсмен часто продолжает тяжелые и интенсивные тренировочные занятия, усугубляя патологический процесс и превращая микротравму в серьезное органическое поражение суставов, связок, сухожилий или мышц с формированием рубцового замещения биологически активных тканей организма. Когда боль становится нестерпимой, реабилитационные мероприятия бывают крайне длительными и малоэффективными. Очень часто в таких случаях требуется оперативное вмешательство,

в то время как тяжелой травмой можно было избежать. Всегда следует помнить, что НПВС не являются этиологическими и патогенетическими средствами лечения патологического процесса; основное их действие заключается в уменьшении и частичном устранении симптомов воспаления.

Не следует забывать, что влияние НПВС на реологические свойства крови может значительно усилить кровотечение или даже вызвать его в том случае, когда его могло и не быть.

Таким образом, НПВС могут оказать существенную помощь только при корректном назначении и правильном применении.

В принципе, назначение НПВС в спортивной медицине наиболее оправдано в лечении различных как острых, так и хронических спортивных и бытовых травм мягких тканей, суставов, надкостницы и т. п. Применяется как общая и местная, так и очаговая терапия — введение препарата непосредственно в сустав или околоуставные ткани. Обязательно надо учитывать, что использование глюкокортикоидов, особенно в течение длительного времени, в значительной степени снижает стрессовую реактивность надпочечников и адаптационный потенциал организма. Побочные эффекты, в частности, атрофия коры надпочечников, могут оказаться необратимыми.

#### Формы выпуска препаратов

*Acidum acetylsalicylicum* — порошки, таблетки по 0,1; 0,25 и 0,5 г

*Lisinum acetylsalicylas* — порошок для инъекций по 0,9 г в ампуле (флаконе)

*Ben-gei* — мазь, спортивный бальзам

*Butadionum* — мазь 5 %-я; таблетки по 0,15 г

*Acidum mephenamicum* — таблетки по 0,5 г

*Ibuprophen* — таблетки в оболочке по 0,2 г

*Indometacinum* — драже, таблетки и капсулы по 0,025 г; мазь 10 %-я в тубах по 40 г; таблетки ретард по 0,075 г и 0,1 г

*Piroxicam* — таблетки по 0,01; суппозитории по 0,02 г; раствор для инъекций 2 %-й; гель 0,5 %-й

*Meloxicam* — таблетки по 0,0075 и 0,015 г; суппозитории по 0,015 г

*Amizonum* — таблетки по 0,25 г

*Hydrocortisoni acetat* — мазь 0,5 %-я и 1 %-я; суспензия 2,5 %-я во флаконах по 5 мл

*Prednisoloni hemisuccinas* — ампулы по 0,025 г

*Methylprednisolonum* — таблетки по 0,004 г; ампулы по 0,02 и 0,04 г

*Dexametasonum* — таблетки по 0,005 г; ампулы по 1 мл 0,4 %-го раствора

*Triamcinolonum* — таблетки по 0,004 г



## ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Использование лекарственных средств в практике спортивной подготовки свидетельствует об эффективности и перспективности данного направления, о возможности использования достижений современной фармакологии для повышения приспособляемости организма к чрезвычайно высоким тренировочным и соревновательным нагрузкам, однако применение лекарственных препаратов нередко приводит к развитию отрицательных реакций.

Наиболее частыми осложнениями фармакотерапии выступают аллергические реакции (реакции гиперчувствительности), развивающиеся после приема лекарственных препаратов. Аллергенами в таких случаях могут быть как сами препараты (антибиотики, сульфаниламиды, новокаин, лечебные сыворотки и др.), так и их метаболиты, которые в организме связываются с белками, образуя полноценный антиген. Отличительная черта антигенов — их способность стимулировать иммунокомпетентные клетки, продуцирующие антитела. При взаимодействии антигена с антителами на мембране тучных клеток последние разрушаются с высвобождением биологически активных веществ — медиаторов аллергии, гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ) и других, которые принимают участие в механизмах развития общих и местных аллергических реакций.

Медикаментозная аллергия может проходить по одному из четырех типов иммунологических реакций.

**Реакции I типа** (анафилактические): выделяющиеся антитела фиксируются на специфических рецепторах тучных клеток и базофилов и взаимодействуют с антигеном. В результате этого во внеклеточное пространство высвобождаются высокоактивные вещества (гистамин, брадикинин, серотонин, медленно реагирующая субстанция, ФАТ и др.), при этом развиваются клиника ринита, аллергического выпяпания, аллергической формы бронхиальной астмы, анафилактический шок и др.

**Реакции II типа** (гуморальные цитотоксические иммунные реакции): происходит синтез антител на антигены, являющиеся компонентами клеточной мембраны. Реакция взаимодействия антигена с антителом приводит к гибели клеток-мишеней. Это наблюдается при реакциях

на переливание крови при несовместимости с Rh фактором, при аутоиммунной гемолитической анемии, лекарственной аллергии.

**Реакции III типа** не зависят от связывания антигена с клетками, в их основе лежит наличие преципитирующих антител, избыток антигена и реакция активации комплемента, что наблюдается при сывороточной болезни, феномене Артюса

**Реакции IV типа** возникают между сенсibilизированными Т-эффекторами и антигеном. Важную роль здесь играет выделение медиаторов — лимфокинов. Это происходит при контактном дерматите, аллергии при микробных, грибковых инфекциях, при заболеваниях, вызванных простейшими и гельминтами. К этой группе принадлежат также туберкулиновая реакция и реакция отторжения трансплантата.

В последнее время выделяют еще **реакцию V типа** — реакцию аутосенсibilизации, обусловленную антителами: антитела взаимодействуют с клеточными рецепторами или активными локусами других физиологически важных биомолекул.

Учитывая, что в реакциях I, II, III и V типов ведущая роль принадлежит продукции антител и их взаимодействию с антигенами, их относят к реакциям клеточного иммунитета.

В практической медицине удобнее классифицировать аллергические реакции на реакции немедленного типа и реакции замедленного типа. **Реакции немедленного типа** фактически включают реакции I, II, III и V типов и возникают через несколько минут или часов после повторного проникновения антигена в организм. В большинстве из них происходит высвобождение из тучных клеток и базофилов биологически активных веществ (гистамин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, брадикинин, серотонин, простагландины, ФАТ и др.) с развитием бронхоспазма, ринита, конъюнктивита, крапивницы, анафилактического шока, лекарственной тромбоцитопенической пурпуры, сывороточной болезни, феномена Артюса и др.

**Аллергические реакции замедленного типа** (соответствуют реакциям IV типа) возникают через 2—3 сут и больше. Они связаны с клеточным иммунитетом и зависят от присутствия сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Медиаторами здесь выступают цитокины. Развиваются контактные дерматиты, реакции отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений и др.

Медицина располагает в основном средствами, воздействующими на анафилактический вариант гиперчувствительности немедленного типа



(ГНТ), для воздействия же на цитолитический ее вариант или образование иммунных комплексов лекарственных средств очень мало.

Анафилактическая реакция на антиген возникает после его взаимодействия с двумя IgE, которые фиксированы F<sub>c</sub>-фрагментами на F<sub>c</sub>-IgE<sub>1</sub> рецепторах, локализованных на поверхности тучных клеток или базофилов, либо на F<sub>c</sub>-IgE<sub>2</sub> рецепторах, локализованных на поверхности "клеток воспаления" (тромбоцитах, нейтрофилах, макрофагах, эозинофилах). В первом случае возникает ранняя (сразу же после попадания антигена в организм и завершающаяся через 2 ч), а во втором — задержанная, или поздняя (начинающаяся через 2 ч и завершающаяся через 24 ч) анафилактическая форма ГНТ.

При раннем варианте анафилактической реакции происходит немедленное раскрытие кальциевых каналов и поступление через них Ca<sup>2+</sup> из внеклеточной жидкости внутрь клетки; одновременно может произойти освобождение Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных депо, так как поступивший сигнал (результат взаимодействия иммуноглобулина с антигеном) активирует систему фосфатидилинозитолов (ФИ). Под влиянием фосфолипазы С ФИ расщепляется на инозитолтрифосфат — ИФ<sub>3</sub> и диацилглицерол — ДАГ. ИФ<sub>3</sub>, взаимодействуя с рецепторами, способствует выходу Ca<sup>2+</sup> из депо — калицисом эндоплазматического ретикулума.

В результате этого в клетке увеличивается концентрация несвязанного Ca<sup>2+</sup>, что приводит: а) к активному выбросу содержимого гранул этих клеток (гистамин, гепарин и др.) во внеклеточную среду; б) к активации протеолитических ферментов, повышающих функцию фактора Хагемана, а следовательно, и образование кининов; в) к активации фосфолипазы A<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) в мембране клеток, освобождающей из фосфолипидов арахидоновую кислоту, из которой под влиянием липоксигеназы образуются лейкотриены (ЛТ) — ЛТВ<sub>4</sub>, являющийся хемоаттрактантом, привлекающим клетки воспаления, и LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> (объединенные под названием МРС-А), вызывающие спазмы гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, нарушающих деятельность сердца и пр. Под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты образуются простагландины (ПГ), особенно ПГD<sub>2</sub> и ПГF<sub>2α</sub>, являющиеся мощными спазмогенами, а также тромбоксан (ТХ A<sub>2</sub>), способствующий агрегации тромбоцитов. После взаимодействия антигена с IgE, фиксированным на Fe-IgE<sub>2</sub> рецепторах, происходит активация клеток воспаления, которые продуцируют биологи-

чески активные вещества. Среди них наибольшее значение имеют ФАТ и фактор, нейтрализующий опухоли (ФНО). ФАТ освобождается почти из всех клеток воспаления, он способствует агрегации тромбоцитов, расширяет сосуды, повышает их проницаемость, вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов, хемотаксис клеток воспаления. Из попавших в ткани нейтрофилов высвобождаются протеолитические ферменты, супероксидный ион (его источником являются и активированные макрофаги) и ФНО.

Катионные белки эозинофилов и ФНО способны вызвать деструкцию эпителия на поверхности бронхов (обнажая субэпителиальную ткань с локализованными в ней гладкомышечными клетками, рецепторами, реагирующими на различные биологически активные вещества — гистамин, брадикинин, ЛТ и пр., безмякотными С-нервными волокнами и пр.) или эндотелия на поверхности сосудов (увеличивая выход жидкой части плазмы и форменных элементов крови в субэндотелиальную ткань, вызывая ее отек, инфильтрацию нейтрофилами и другими клетками крови и способствуя образованию тромбов).

Средства, используемые для лечения заболеваний, при которых реакция ГНТ занимает ведущее значение, подразделяют на две группы: а) средства, препятствующие освобождению медиаторов анафилактической реакции (гистамина, брадикинина, ЛГ, ФАТ и пр.); б) средства, подавляющие реакцию исполнительных органов на гистамин и другие вещества, освобождающиеся во время анафилактической реакции. К первой группе относят β<sub>2</sub>-адреномиметики, ксантины, кромолин-натрий, кетотифен, глюкокортикоиды; ко второй — гистаминолитики, антагонисты ФАТ, ЛТ и пр.

Фармакотерапия аллергических состояний сложная и включает следующие этапы:

- угнетение реакции гистаминорецепторов на гистамин — антигистаминные средства;
- торможение реакции антиген — антитело с помощью глюкокортикоидов;
- стабилизация мембран сенсibilизированных тучных клеток с целью торможения в момент дегрануляции выхода медиаторов аллергии — кромоглициевая кислота;
- усиление распада гистамина путем накопления гистаминазы;
- торможение образования антител — иммунодепрессивные средства, глюкокортикоиды;
- препятствование освобождению медиаторов анафилактической реакции и симптоматическое лечение (адреналин, эуфиллин и др.);



- проведение специфической десенсибилизации путем повторного введения больному небольших доз специфического аллергена (при этом чувствительность к нему может уменьшаться);

- избегание контакта с аллергеном.

Фармакотерапия реакций гиперчувствительности отличается между собой.

Противоаллергические препараты подразделяют таким образом.

### 1. Препараты, влияющие на аллергию немедленного типа

1.1. Препараты, которые нарушают выделение медиаторов аллергии из клеток гладких мышц, базофилов, тормозя цитотоксичный каскад аллергического процесса.

1.1.1.  $\beta_2$ -Адреномиметики и другие — салбутамол, фенотерол.

1.1.2. Глюкокортикоиды — преднизолон, дексаметазон и др.

1.1.3. Спазмолитики миотропного действия — эуфиллин.

1.2. Стабилизаторы мембран — кромолин-натрий, кетотифен.

1.3. Блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов — димедрол, дипразин, фенкарал, диазолин, лоратадин и др.

1.4. Десенсибилизаторы — гистаглобулин.

1.5. Иггибиторы системы комплемента — кислота аминокaproновая, гепарин.

### 2. Препараты, влияющие на аллергию замедленного типа

2.1. Нестероидные противовоспалительные средства.

2.2. Глюкокортикоиды.

2.3. Цитостатики.

Таким образом, при аллергических реакциях немедленного типа используют следующие группы лекарственных средств.

### I. Противоаллергические средства:

а) средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток и базофилов, — угнетают освобождение из них медиаторов гиперчувствительности ( $\beta_2$ -адреномиметики, кетотифен, кромолин натрия и др.);

б) противогистаминные средства — блокируют рецепторы, с которыми в тканях соединяется гистамин (дифенгидрамин, прометазин, лоратадин и др.), антагонисты ФАТ ЛТ и пр.

II. Средства, уменьшающие повреждение тканей (глюкокортикостероиды)

III. Средства симптоматического лечения (адреналин, теофиллин, эуфиллин и др.)

При аллергических реакциях замедленного типа назначают иммунодепрессанты и средства, уменьшающие повреждение тканей.

Классификация противоаллергических лекарственных средств приведена в таблице 2.16.

В патогенезе развития аллергических реакций важная роль принадлежит гистамину, который синтезируется из аминокислоты гистидина и депонируется в базофильных гранулоцитах тканей (тучные клетки) и базофильных гранулоцитах крови, а также в тромбоцитах, эозинофильных гранулоцитах, лимфоцитах и разных биологических жидкостях. В организме гистамин находится в неактивной форме в комплексе с белками, сульфатными полисахаридами, сульфатом гепарина. Выделяется гистамин вследствие механического повреждения клеток, иммунологических реакций, под влиянием химических веществ и лекарств. Инактивируется ферментом гистаминазой, синтезируемой слизистыми. Возбуждая  $H_1$ -рецепторы, он активирует фосфолипиды клеточных мембран. В результате химических преобразований возникают условия, способствующие поступлению в клетку кальция, который влияет на сократительную функцию гладких

ТАБЛИЦА 2.16 — Классификация противоаллергических препаратов (Дроговоз С. М., Дроговоз В. В. 2004)

Блокаторы $H_1$ -гистаминовых и серотониновых рецепторов	Мембраностабилизаторы, антимиаторные средства, препятствующие освобождению медиаторов анафилактической реакции и симптоматического лечения	Глюкокортикоиды	Селективные антагонисты $D_1$ -рецепторов комбинированные
Оксатомид Хлоропирамин (супрастин) Азеластин (аллергодил) Мебгидролин (диазолин) Лоратадин (кларитин) Клемастин (тавегил) Терфенадин (трексил) Квифенадин (фенкарал) Прометазин (дипразин) Ципрогептазин (перитол) Дифенгидрамин (димедрол)	Оксатомид Кромоглицевоая кислота Кетотифен Фенепирид $\beta_2$ -Адреномиметики ксантины	Преднизолон Бурезонид Гидрокортизона бутират Триалидинолона ацетонид Мометазона фуроат Дексаметазон	Зафирлукаст Монтелукаст натрия Клариназе



мышц. Воздействуя на  $H_2$ -гистаминорецепторы, гистамин активирует аденилатциклазу и усиливает образование цАМФ в клетках, что приводит к усилению секреции слизистой оболочки желудка.

Гистамин был синтезирован в 1907 г. известными немецкими химиками А. Виндаусом и В. Фогтом. В 1910 г. английские ученые Г. Барджер и Г. Дейл получили его из маточных ножек, а немецкий ученый Д. Аккерман — из ткани животных. В этом же году Д. Дейл вызвал анафилактическую реакцию у морской свинки парентеральным введением гистамина.

Гистамин вызывает расширение капилляров, повышение проницаемости сосудистых стенок, развитие отека, уменьшение объема циркулирующей плазмы, сгущение крови, снижение артериального давления, спазм гладких мышц бронхов за счет раздражения  $H_1$ -гистаминорецепторов; усиление выхода адреналина (как следствие рефлекторного раздражения мозговой части надпочечных желез), тахикардию, усиление секреции желудочного сока за счет раздражения  $H_2$ -гистаминорецепторов слизистой оболочки желудка.

Принимает участие в развитии всех аллергических реакций наряду с гистамином и другими биологически активными веществами, особенно серотонином. Периферическое действие последнего связано с раздражением специфических серотониновых рецепторов, что приводит к сокращению гладких мышц матки, кишечника, бронхов, сужению кровеносных сосудов, повышению скорости агрегации тромбоцитов.

Влияя на  $H_1$ -рецепторы эндотелиальных клеток мелких сосудов, гистамин вызывает освобождение из них сосудорасширяющих веществ (оксида азота и простациклина), что приводит к расширению мелких сосудов, преимущественно посткапиллярных венул, скоплению крови в них, снижению объема циркулирующей крови, чему способствует и выход плазмы крови, белков и клеток крови через расширенные промежутки между сократившимися эндотелиальными клетками. В результате происходит падение артериального давления, сгущение крови, вовлечение клеток крови в патологический процесс. Влияя на чувствительные рецепторы в эпидермисе и дерме, гистамин вызывает жжение, чувство зуда и боли.

Вследствие рефлекторного раздражения мозговой части надпочечных желез гистамин усиливает выброс адреналина, тахикардию, при раздражении  $H_2$ -гистаминорецепторов слизистой оболочки желудка — усиление секреции желудочного сока.

### Противогистаминные лекарственные средства

Противогистаминные лекарственные средства полностью или частично блокируют биологическое действие гистамина. (Блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов относятся к гастропротекторам).

Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов устраняют или уменьшают большинство эффектов гистамина; в частности: спазм бронхов, кишечника, повышение тонуса миометрия, снижение артериального давления (частично); увеличение проницаемости стенок капилляров с развитием отека; гиперемия, чувство зуда и боли со стороны кожи. Эти средства не влияют на стимуляцию гистамином секреции желез желудка.

Сродство рецепторов к гистамину значительно выше, чем к  $H_1$ -гистаминоблокаторам, поэтому эти средства наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций.

По химическому строению блокаторы  $H_1$ -гистаминорецепторов подразделяются на производные: 1) этилендиамина — супрастин; 2) этаноламина — димедрол, клемастин; 3) пиперазина — цетиризин; 4) алкиламинов — фенирамин; 5) фенотиазина — дипразин, терален; 6) пиперидина — терфенадин, астемизол, лоратадин; 7) разного строения — диазолин, перитол, фенкарол.

Сравнительная характеристика препаратов представлена в таблице 2.17.

Блокаторы  $H_1$ -гистаминорецепторов принято разделять на препараты 1, 2-го и 3-го поколений. Препараты 1-го поколения оказывают влияние не только на гистаминовые, но и на другие рецепторы. Среди  $H_1$ -гистаминоблокаторов 1-го поколения наибольшее противоаллергическое действие наблюдается у дипразина, потом — у тавегила, димедрола, супрастина, фенкарولا и диазолина. Среди  $H_1$ -гистаминоблокаторов 2-го и 3-го поколений уменьшение антигистаминной активности отмечается в ряду: цетиризин > эбастин > терфенадин = фенофенадин > астемизол > лоратадин.

**Фармакокинетика.** Блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, но имеют значительную пресистемную элиминацию, поэтому для получения сильного и быстрого эффекта их следует вводить внутривенно или внутримышечно. Препараты проникают сквозь плацентарный барьер, проявляют различные формы эмбрио- и фетотоксического влияния, в связи с чем в I триместре беременности их не применяют.



ТАБЛИЦА 2 17 — Сравнительная характеристика препаратов, блокирующих  $H_1$ -рецепторы  
(Дроговоз С М Дроговоз В В 2004)

Фармакологические свойства	Препараты							
	Димедрол	Тавегил	Супрастин	Дипразин	Диазолин	Фенкарол	Терфенадин	Лоратадин
Поколение	1-е	1-е	1-е	1-е	1-е	1-е	2-е	3-е
Противогистаминная активность	++	+++	++	++++	++	++	++	++
Длительность действия (в часах)	4—6	8—12	4—6	4—6	до 24—48	6—8	12—14	24
Влияние на центральную нервную систему	Седативное, снотворное	Незначительное седативное	Выраженное седативное	Выраженное седативное	—	Незначительное седативное	Незначительное седативное	Незначительное седативное
М-холиноблокирующее действие	—	Незначительное	+	+	—	Незначительное	—	—
Анестезирующее действие	+	+	+	+	+	+	—	—
Раздражающее действие	+	+	+	+	+	+	+	+
	(при подкожном введении)	(подкожно)	(подкожно)	(подкожно)	(при приеме внутрь)	(при приеме внутрь)		

Для предотвращения отрицательного влияния на новорожденных блокаторы  $H_1$ -рецепторов не следует применять беременным за несколько дней до и во время родов. Эти средства экскретируются с материнским молоком у кормящих женщин в количествах, которые могут быть небезопасными для новорожденных.

Метаболизм преимущественно осуществляется в гепатоцитах путем гидроксилирования и конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Димедрол и супрастин индуцируют микросомальные ферменты, поэтому ускоряют как свою биотрансформацию, так и других лекарственных средств. Экскретируются преимущественно с мочой в виде неактивных метаболитов.

Применение блокаторов  $H_1$ -рецепторов внутрь оказывает эффект через 15—30 мин, достигая максимума через 1—2 ч (тавегил — от 8 до 12 ч) с различной длительностью действия.

Для препаратов 2-го и 3-го поколений характерны краткий латентный период и длительное действие (до 24 ч), непроникновение через ГЭБ в терапевтических дозах.

**Фармакодинамика.** Для большинства блокаторов  $H_1$ -рецепторов свойственны как специфические эффекты, так и общее влияние на некоторые органы и системы. По принципу конкурентного антагонизма противогистаминные препараты предупреждают и/или уменьшают такие эффекты гистамина: спазм гладких мышц бронхов, кишечника, миометрия, уменьшают проницаемость стенки капилляров с развитием отека и выпо-

теванием жидкости, гиперемию, зуд. Препараты предупреждают понижение артериального давления, местные эффекты гистамина (гиперемия кожи, возникновение местного отека), но не влияют на функцию экскреторных желез желудка и освобождение гистамина из тучных клеток. У них отмечается противотошнотная, противорвотная, местноанестезирующая, противонаркотическая, М-холиноблокирующая, противоаритмическая,  $\alpha$ -адреноблокирующая активность. Димедрол оказывает адреномиметическое действие.

Для большинства препаратов 1-го поколения характерно влияние на ЦНС — седативный эффект, нарушение координации движений, повышенная утомляемость, головокружение, ухудшение зрения, диплопия, тремор, реже (особенно в больших дозах) — эйфория, нервозность, инсомия, активация латентного течения эпилепсий.

Влияние на ЦНС отсутствует у диазолина и фенкарола, у тавегила — незначительное, поскольку они практически не проникают через ГЭБ. Препараты 1-го поколения усиливают действие транквилизаторов, нейролептиков, анальгетиков, наркотических средств и других веществ, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС. Они могут усиливать действие жаропонижающих препаратов, особенно дипразин. Ранее их иногда использовали в качестве снотворных, в частности димедрол.

Димедрол и дипразин оказывают противорвотное действие, поэтому их иногда применяют при морской и воздушной болезни, вестибулярных расстройствах; проявляют про-



тивопаркинсоническое, местноанестезирующее, атропиноподобное,  $\alpha$ -адреноблокирующее, противоаритмическое хинидиноподобное действие. Противогистаминные средства малоэффективны при приступах бронхиальной астмы, когда уже выделившийся гистамин вступил во взаимодействие с  $H_1$ -гистаминорецепторами. Этим же объясняется отсутствие практического эффекта  $H_1$ -гистаминоблокаторов в лечении анафилактического шока. На бронхоспазм у астматиков они мало влияют, иногда отмечается лишь небольшой профилактический эффект, еще и потому что бронхоспазм у них возникает в большей степени под влиянием лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов.

Многие  $H_1$ -блокаторы вследствие М-холиноблокирующего действия способствуют снижению секреции бронхиальных желез, а соответственно, сгущению слизи, слипанию поверхности бронхов, что препятствует их проходимости и устранению бронхоспазма под влиянием других лекарственных средств.

Особенностью механизма действия фенкарола (квифенадина) является его способность наряду с блокадой  $H_1$ -гистаминорецепторов повышать скорость ферментативной инактивации гистамина путем стимуляции диаминооксидазы.

Антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколений, кроме прямого влияния на  $H_1$ -рецепторы, уменьшают выделение гистамина, стабилизируют тучные клетки, проявляют противовоспалительную активность. Астемизол (гисманал) наряду с блокадой  $H_1$ -рецепторов угнетает IgE-индуцированное выделение ЛТС<sub>4</sub> и гистамина, имеет слабую антисеротониновую активность. Эффект сохраняется несколько недель.

Первым противогистаминным препаратом 2-го поколения был терфенадин, который начал применяться в Европе с 1981 г., в Америке — с 1985 г. В связи со способностью вызывать аритмии препарат снят с производства в большинстве стран. С 1988 г. внедрен другой препарат — астемизол (гисманил). Он также вызывает аритмии и имеет ограниченное применение, быстро адсорбируется, максимальная концентрация в крови достигается через 1—2 ч, метаболизируется в печени с образованием деаметилабемизола и других метаболитов, которые выводятся с мочой. Астемизол обладает антигистаминной и слабой холиноблокирующей активностью.

Более распространен препарат 2-го поколения — лоратадин (кларитин). Он быстро всасывается, 97 % связывается с белками плазмы; метабо-

лизируется в печени, выводится с мочой и калом. Лоратадин селективно блокирует гистаминовые рецепторы, не влияет на ЦНС, его действие продолжительное — 24 ч.

Препараты 3-го поколения обладают большей селективностью к рецепторам и лучшей фармакокинетикой, чем 2-го.

Фексофенадин (телфаст) — активный метаболит терфенадина, связывается на 70 % с белками плазмы крови, метаболизируется только 5 %, остальное количество выводится в неизмененном виде, экскреция осуществляется с мочой и желчью. Влияния на ЦНС не отмечено.

Дезлоратадин (эриус) — препарат 3-го поколения, активный метаболит лоратадина, обладает большим сродством к гистаминовым рецепторам. Может ингибировать освобождение гистамина и серотонина из тучных клеток, снижает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека, снижает спазм гладких мышц.

Агонистом/антагонистом  $H_1$ -гистаминовых рецепторов является бетасерк, он обладает выраженным сродством к  $H_2$ -гистаминовым рецепторам и слабым — к  $H_1$ . Взаимодействуя с  $H_2$ -гистаминовыми рецепторами, стимулирует освобождение гистамина и серотонина, устраняет головокружение.

**Показания к применению:** предупреждение и лечение аллергических состояний (поллинозы, крапивница, сенная лихорадка, вазомоторный ринит, лекарственная аллергия), атопический и контактный дерматит, экзема, уменьшение болезненности и зуда при укусе пчел и ос, для устранения высыпаний и ангионевротического отека при сывороточной болезни. Влияние многих из этих средств на ЦНС может быть использовано при лечении больных паркинсонизмом, расстройствах функции вестибулярного аппарата, рвоте во время беременности, для профилактики морской и воздушной болезни, укачивании. Лица, страдающие морской болезнью должны принимать их за 30 мин до поездки (эффективность 60—70 %). Препараты — производные пиперазина действуют длительное производных других групп, однократный прием облегчает состояние в течение 6—12 ч.

Многие из перечисленных состояний могут возникать и у лиц, занимающихся спортом, поэтому противоаллергические препараты являются актуальными средствами спортивной медицины.

**Побочные эффекты:** противогистаминные препараты с раздражающими свойствами (дипразин, фенкарот, диазолин) могут вызывать тошноту, боль в подложечной области, диспепсию, их



следует назначать после принятия пищи. После приема внутрь нежелательные эффекты препаратов проявляются сонливостью, головокружением, головной болью, сухостью во рту, тошнотой, общей слабостью, иногда повышением внутриглазного давления. Почти все блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, кроме диазолина, тавегила, фенкарола, супрастина, угнетают ЦНС у взрослых. Эти свойства в значительно меньшей степени проявляются при использовании противогистаминных препаратов 2-го поколения.

Учитывая возможность противогистаминных препаратов угнетать ЦНС, следует придерживаться осторожности при применении их в амбулаторных условиях лицам, профессиональная деятельность которых требует повышенного внимания и быстрой реакции. На их фоне нельзя назначать средства, угнетающие ЦНС, этанол. У детей младшего возраста, наоборот, могут возникнуть инсомния, тремор.

Длительность применения гистаминоблокаторов (более 7—10 сут), особенно димедрола и астемизола, может привести к развитию аллергических реакций (результат образования сложных антигенов с белками крови и тканей). Отрицательной чертой  $H_1$ -антагонистов 1-го поколения является довольно частое развитие тахифилаксии при длительном применении.

Препараты 2-го поколения (терфенадин, астемизол) могут вызывать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT на ЭКГ и возникновение желудочковой тахикардии). Предупредить или уменьшить многие из побочных эффектов можно путем снижения дозы или отмены препарата, иногда эти явления проходят самостоятельно.

#### Стабилизаторы клеточных мембран

Кетотифен (задитен) препятствует поступлению  $Ca^{2+}$  в тучные клетки и этим ограничивает освобождение гистамина, ЛТ, ФАТ, катионных белков из эозинофилов, повышает число Т-супрессоров в крови, активность  $\beta$ -адренорецепторов, устраняя тахифилаксию по отношению к катехоламинам. Кроме того, он подавляет реакцию на уже освободившийся гистамин и, что особенно важно, на ФАТ. Последний освобождается не только во время замедленной анафилактической реакции, но и при других патологических состояниях, особенно при тяжелых инфекционных заболеваниях, септическом и эндотоксическом шоке, во время реакции отторжения пересаженных органов и пр. Поэтому

так важны антагонисты ФАТ. Кетотифен был первым препаратом, способным устранить его эффекты, особенно отчетливо проявляющиеся во время аллергических реакций. К настоящему времени становится ясно, что существуют различные рецепторы для ФАТ, поэтому один антагонист не может ликвидировать все его эффекты. Уже созданы и постепенно входят в медицинскую практику в качестве антагонистов ФАТ препараты (кадауринон — алкалоид китайского лука; бензодиазепины короткого действия — триазолам, апафент; антикальциевый препарат дилтиазем и некоторые другие), применяемые при септическом и эндотоксическом шоке, для профилактики и устранения реакции отторжения пересаженных тканей (вместе с иммунодепрессантами).

Кетотифен хорошо растворяется в воде и в липидах, поэтому его можно назначать в водных растворах, хорошо всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани, в печени подвергается биотрансформации, в результате чего из него образуются метаболиты с сохраненной фармакологической активностью.

Применяют кетотифен при бронхиальной астме, сезонных ринитах, конъюнктивитах, экземе, пищевой аллергии.

Препарат переносится хорошо, лишь иногда отмечают небольшую сонливость, повышение аппетита, увеличение массы тела.

Кромоллин-натрий (интал, кромоглин, кромогексал) предупреждает попадание  $Ca^{2+}$  в тучные клетки, так как препятствует раскрытию кальциевых каналов. В результате этого он ограничивает освобождение медиаторов гиперчувствительности немедленного типа, но не устраняет спазм гладкой мускулатуры.

Как и кетотифен, кромоллин-натрий устраняет тахифилаксию по отношению к  $\beta$ -адреномиметикам и эндогенным катехоламинам, тормозит освобождение ФАТ и снижает реакцию на него, постепенно ликвидируя гиперреактивность бронхов по отношению к антигенам, гистамину и пр. Кроме того, он стабилизирует окончания С-волокон в обнаженной субэпителиальной ткани в бронхах больных бронхиальной астмой. В результате прекращается освобождение из их окончаний субстанции Р и возникновение его эффектов (освобождение гистамина, хемотаксис моноцитов, превращение их в макрофаги, освобождение из них ТХ Аа, ЛТ, супероксидного иона, протеолитических ферментов и пр.), в частности, бронхоспазма.



В воде препарат не растворяется и его применяют в виде мельчайшего порошка путем ингаляции для лечения атопических форм бронхиальной астмы. Полная ликвидация (или значительное ограничение) приступов астмы наблюдают через 4—5 нед постоянного лечения, но улучшение наступает раньше. При использовании этого препарата удается снизить дозы кортикостероидов или даже прекратить их применение.

Назначают кромолин-натрий для профилактики бронхоспазма, провоцируемого физическими упражнениями, когда из-за учащенного и углубленного дыхания более холодный воздух поступает в глубину дыхательных путей, охлаждает эпителий и способствует освобождению гистамина из тучных клеток. Иногда его используют для лечения аллергического ринита, диспепсических реакций на пищевые агенты, содержащиеся в продуктах питания.

Препарат обычно переносится хорошо, иногда в первые дни лечения у больных с гиперреактивностью он раздражает дыхательные пути, вызывая спазм бронхов. Для профилактики такого осложнения назначают эфедрин.

Недокромил подобен кромолин-натрию по структуре и механизму действия, отличается от него большей эффективностью и неприятным вкусом. Назначают также для ингаляций.

#### **Средства, препятствующие освобождению медиаторов анафилактической реакции**

$\beta_2$ -Адреномиметики (сальбутамол, фенотерол и др.) активируют аденилатциклазу, увеличивая этим в тучных клетках и базофилах содержание цАМФ, который препятствует раскрытию кальциевых каналов и освобождению  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо. Этим они ограничивают повышение концентрации свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клеток и развитие последующих явлений. При бронхиальной астме имеет значение их способность устранять уже возникший спазм гладких мышц бронхов, также в связи с повышением содержания в них цАМФ.

К сожалению, при развитии тахифилаксии к  $\beta$ -адреномиметикам снижается их эффективность, приходится увеличивать дозу и частоту применения препаратов, что может вызвать тяжелые нежелательные последствия; особенно опасны нарушения деятельности сердца.

Ксантины (теофиллин и его препарат эуфиллин) также предупреждают высвобождение медиаторов гиперчувствительности немедленного типа и устраняют спазм гладких мышц. Обнаружено, что ксантины являются антагонистами

аденозина — медиатора пуринергических систем

Теофиллин способен ингибировать пуринергические (P-1) рецепторы, участвующие во многих биохимических процессах. В частности, ингибирование  $A_1$ -рецепторов (аденозиновых), локализованных на пресинаптических окончаниях, устраняет тормозящее влияние аденозина на освобождение катехоламинов, и в плазме крови возрастает их концентрация. Блокада  $A_1$ -рецепторов на поверхности тучных клеток ограничивает способность их Fc-IgE-рецепторов связывать IgE, снижает освобождение ФАГ из их легочных макрофагов у астматиков, устраняет у них бронхоспазм, вызываемый аденозином. Кроме того, теофиллин уменьшает тормозящее влияние аденозина на лимфоциты, увеличивает пролиферацию Т-супрессоров (подавляющее образование иммуноглобулинов), количество которых в условиях аллергических заболеваний снижено.

Бронхолитический эффект теофиллина возникает при его концентрации в плазме крови от 10 до 20 мкг·мл<sup>-1</sup>. Для достижения этой концентрации сначала вводят его насыщающую дозу (в экстренных случаях — внутривенно, в менее срочных — внутрь), а затем переходят на поддерживающие дозы.

Интенсивность всасывания теофиллина из ЖКТ и биотрансформация в печени очень вариабельны и зависят от индивидуальных особенностей функций ЖКТ, печени, почек. Элиминация теофиллина замедлена при ухудшении гемодинамики (особенно при тяжелой сердечной недостаточности), гипоксии, нарушении функции печени, при лихорадке, диете с преобладанием углеводов, ослаблении выделительной функции почек. Во всех этих случаях дозу теофиллина следует уменьшать или назначать препарат реже, так как у теофиллина небольшая частота терапевтического действия. При накоплении препарата в организме или при введении чрезмерной дозы может возникнуть интоксикация, проявляющаяся тахикардией, повышенной возбудимостью, затем возникает рвота с примесью крови (рвота "кофейной гущей" — результат увеличения проницаемости сосудистых стенок), в тяжелых случаях — неукротимый понос также с примесью крови, повышение температуры тела, обезвоживание (последствие увеличения диуреза и удаления влаги легкими в связи с учащением дыхания). В очень тяжелых случаях появляются непроизвольные движения и судороги (в результате устранения тормозящего влияния аденозина на ЦНС), может наступить смерть.



Для устранения интоксикации, наряду с энтеросорбентами и промыванием желудка, назначают солевые слабительные, противосудорожные средства (сибазон — диазепам), форсированный диурез, а в очень тяжелых случаях — гемодиализ или гемосорбцию.

Глюкокортикоиды (преднизолон, беклометазона дипропионат, дексаметазон, триамцинолон и др.) препятствуют взаимодействию IgE с Fc-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, но не способны вытеснить их после фиксации. Они тормозят фосфолипазу A<sub>2</sub>, преимущественно за счет индуцирования синтеза липомодулина, который осуществляется после латентного периода (4—24 ч), Fc-IgE-рецепторов, поэтому глюкокортикоиды не могут предотвратить раннюю реакцию на антиген, но они предотвращают инфильтрацию поврежденных аллергическим процессом тканей клетками воспаления (тромбоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, а также моноцитами, превращающимися в тканях в макрофаги) и этим предупреждают возникновение отсроченной анафилактической реакции на антиген.

Кроме того, глюкокортикоиды тормозят процессы экссудации и этим устраняют набухание слизистых оболочек, нередко являющееся причиной обструкции дыхательных путей, способствуют восстановлению реакции β-адренорецепторов на катехоламины, уменьшают цитотоксические реакции. В итоге они предотвращают дальнейшую активность системы комплемента, приводящую к цитолизу (эритроцитов, тромбоцитов и др.).

В высоких дозах глюкокортикоиды тормозят синтез C<sub>4</sub>—C<sub>8</sub> компонентов системы комплемента и активируют катаболизм C<sub>3</sub> — ключевого компонента этой системы, поэтому эффективно их применение при лечении заболеваний, связанных с образованием иммунных комплексов. В этих случаях могут быть использованы и другие ингибиторы системы комплемента (гепарин, индометацин).

Зафирлукаст и монтелукаст натрия — конкурентные антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые являются составной частью медленно реагирующей субстанции анафилаксии. Препараты уменьшают сократительную активность гладких мышц дыхательных путей, проницаемость сосудов, содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в дыхательных путях, реактивность бронхов при вдыхании аллергенов, предупреждая бронхоспазм.

### Неотложная помощь при анафилактическом шоке

Анафилактический шок — тяжелейшее проявление анафилаксии, он характеризуется возбуждением с последующим угнетением ЦНС, бронхоспазмом, острой сосудистой недостаточностью. Уже при первых проявлениях это осложнение требует проведения реанимационных мероприятий. Средством выбора в такой ситуации является адреналина гидрохлорид, который корректирует артериальное давление, снимает бронхоспазм; вводят 0,3—0,5 мл 0,1 %-го раствора внутримышечно. В случае необходимости препарат вводят медленно внутривенно, предварительно растворив 0,5 мл 0,1 %-го раствора в 10 раз, при остановке сердца — внутрисердечно или интратрахеально. В этих случаях возможно развитие желудочковой фибрилляции, что в данной ситуации расценивается как менее грозное осложнение, чем сам анафилактический шок. Высокоэффективно медленное капельное введение (40—50 капель в 1 мин) такой смеси: 5 мл 0,1 %-го раствора адреналина гидрохлорида, 500 мг гидрокортизона (или 60 мг преднизолона, или 12 мг дексаметазона) в 500 мл 0,9 %-го раствора натрия хлорида. Глюкокортикостероиды используют как противоаллергические и противошоковые средства, но их действие развивается через 30—60 мин после введения. Суточная доза глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон может составлять 200—1200 мг. Такие инъекции продолжают 1—3 дня. Для устранения бронхоспазма кроме адреналина гидрохлорида назначают эуфиллин (внутривенно медленно 10—20 мл 2 %-го раствора). В начале лечения можно использовать аэрозольные формы бронхолитиков (сальбутамола, фенотерола, орциприналина сульфата и др.), проводить интенсивную оксигенотерапию. Для стимуляции дыхательного центра можно применять кофеин-бензоат натрия (1—2 мл 10 %-го раствора), кордиамин (2—4 мл) и др. При наличии острого отека легких в состав коктейля для внутривенного введения добавляют 1 мл 1 %-го раствора фуросемида. Противогистаминные средства используют только в дошоковый период. При отсутствии острой сердечной недостаточности проводят быстрое внутривенное введение солевых растворов, плазмы и других кровезаменителей для коррекции гемодинамических нарушений. Нормализация кислотно-щелочного равновесия осуществляется внутривенным введением натрия гидрокарбоната. Судороги устраняют введением диазепама (внутривенно или внутримышечно 2—4 мл 0,5 %-го раствора) и др.



### Формы выпуска препаратов

Dimedrolum — порошки, таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г (для детей); ректальные суппозитории по 0,005; 0,01; 0,02 г; ампулы по 1 мл 1 %-го раствора; глазные капли 0,2 и 0,5 %-й раствор

Diprazinum — таблетки, покрытые оболочкой, по 0,01 и 0,025 г; ампулы по 2 мл 2,5 %-го раствора

Diazolinum — порошки, драже по 0,05 и 0,1 г; сироп 1 %-й

Suprastinum — таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2 %-го раствора

Phencarolum — таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2 %-го раствора

Tavegilum — таблетки по 0,001 г; ампулы по 2 мл 0,1 %-го раствора

Loratadinum — таблетки по 0,01 г; гель 1 %-й по 15; 30; 40; 50; 100 г; гель для носа по 15 и 20 г

Cromolyn-sodium — капсулы по 0,02 г

Ketotifenum — таблетки, капсулы по 0,001 г; сироп во флаконах по 100 мл (в 5 мл — 1 мг)

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ

### Иммуномодуляторы

Обеспечение гомеостаза живых организмов в условиях биологически агрессивной внешней среды является основной функцией иммунной системы. Известно, что иммунный ответ обеспечивается взаимодействием фагоцитов, регуляторных лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров), эффекторных лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела), тучных клеток моноцитов и пр. Эти иммунокомпетентные и вспомогательные клетки в процессе развития иммунной системы вырабатывают и выделяют биологически активные пептиды, так называемые цитотоксины, которые регулируют и усиливают иммунный ответ. К ним принадлежат интерлейкины, интерфероны, монокины, молекулы адгезии, факторы роста, факторы некроза, опухоли и рецепторы на клетках ко всем этим пептидам.

Адекватный иммунный ответ на любой постоянный агент предусматривает развитие на него клеточной и гуморальной реакции при сохранении индифферентности к антигенам собственного организма. Клеточный или гуморальный ответ в конкретной ситуации определяется как характером действующего агента, так и конкурентным взаимодействием между двумя видами вспомогательных Т-лимфоцитов (Т-хелперов, Th). В част-

ности, Th<sub>1</sub> продуцирует ИЛ-2, γ-интерферон, фактор некроза опухоли—β и обуславливают развитие клеточного иммунитета, Th<sub>2</sub> продуцирует ИЛ-4, 5, 10, 13 и способствует развитию гуморального иммунитета, сопровождающегося стимуляцией продукции антител.

Учитывая сложность структуры и функции иммунной системы и ее взаимосвязь с нервной и эндокринной системами организма, при действии многочисленных факторов внешней среды или различных заболеваний возможны возникновения иммунных нарушений. В свою очередь, нарушения иммунитета могут быть причиной различных заболеваний, поражающих все органы и системы организма. По данным ВОЗ, приблизительно 20 % населения Земли страдают такими заболеваниями и их количество продолжает возрастать.

Нарушения нормального функционирования системы иммунитета может происходить в различных направлениях: как в сторону снижения активности ее различных звеньев, так и в сторону возникновения гиперергических реакций или дискоординации между активностью ее структурных компонентов.

Исходя из этого фармакологические подходы и коррекции иммунных нарушений можно разделить на иммуностимуляцию и иммуносупрессию.

Профилактика иммунодефицитных состояний является весьма актуальной задачей спортивной медицины, особенно на пике спортивной формы спортсменов, что связано с чрезмерными физическими нагрузками. Известно, что при снижении иммунологической реактивности снижается работоспособность, поэтому прием иммуномодулирующих средств не только восстанавливает ее, но и повышает.

Эра современной фармакологии началась с иммуносупрессанта 6—меркантопурина, известного ранее как противолейкозное средство. Этот первый иммуносупрессант был использован в клинике для задержки отторжения кожного трансплантата, лечения аутоиммунной гемолитической анемии и системной красной волчанки. В 1962 г. был получен его аналог — азатиоприн. Количество препаратов, действие которых направлено на угнетение иммунологической реактивности, неустанно возрастает.

В 70-е годы XX в. резко возрос интерес к веществам, которые стимулируют иммунитет. Это связано с тем, что иммуностимуляторы оказались эффективными при лечении опухолей, хронических инфекционных и аутоиммунных процессов.



В связи с возрастанием заболеваемости СПИДом проблема поиска и создания эффективных иммуностимуляторов является особенно актуальной.

В процессе клинического применения иммуотропных препаратов возник ряд проблем, в частности, при их использовании был выявлен "феномен маятника" — противоположное влияние на иммунитет одного и того же средства. Оказалось, что конечный результат зависит от дозы препарата, времени и схемы введения, исходного иммунного статуса, генетических особенностей организма, а также биологического объекта (человек, экспериментальное животное).

Поэтому средства, влияющие на иммунитет, называют иммуномодуляторами. Для отражения преимущественного влияния на функцию иммунокомпетентных клеток их классифицируют на иммуностимуляторы и иммуносупрессоры.

К иммуномодуляторам принадлежат препараты химической или биологической природы, способные модулировать (стимулировать или угнетать) реакции иммунитета через влияние на иммунокомпетентные клетки, процессы их миграции, на взаимодействие таких клеток или их продуктов (лимфокины, антитела) с соответствующими мишенями. В свою очередь, иммунокоррекция — это комплекс этиотропных и патогенетических мероприятий, которые предусматривают активное воздействие на иммунологическую реактивность организма.

Возможны три варианта иммунокоррекции: заместительный, стимулирующий и угнетающий. Характер коррекции определяется конкретной целью. Например, для профилактики инфекционных заболеваний назначают вакцины или сред-

ства заместительной терапии (сыворотки, иммуноглобулины и пр.). При лечении инфекционных заболеваний одновременно с химиотерапевтическими средствами (особенно с теми, которые сами оказывают иммуносупрессорное действие — пенициллины, стрептомицины, тетрациклины, противотуберкулезные, противогрибковые антибиотки, ко-тримоксазол и др.) назначают препараты, стимулирующие иммунитет. Угнетающую иммунную реакцию используют во время пересадки органов и тканей. При аутоиммунных процессах, а также при некоторых онкозаболеваниях повышения эффективности основных лечебных мероприятий достигают за счет комбинированной иммунокоррекции, т. е. сочетанного или альтернирующего назначения иммуносупрессантов и иммуностимуляторов (рис. 2.12).

### Иммуностимуляторы

Лекарственные препараты, активирующие (восстанавливающие) функцию системы клеточного и/или гуморального иммунитета, называют иммуностимуляторами. Их применяют при первичных (врожденных) иммунодефицитах, которые имеют, как правило, наследственную природу, и вторичных (приобретенных), обусловленных разнообразными факторами — эндогенными (заболевания) и экзогенными (стресс, лекарства, ионизирующее облучение).

Положительные результаты получены преимущественно при лечении заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, при первичных иммунодефицитах наиболее перспективным методом лечения в настоящее время является трансплантация иммунокомпетентных ор-

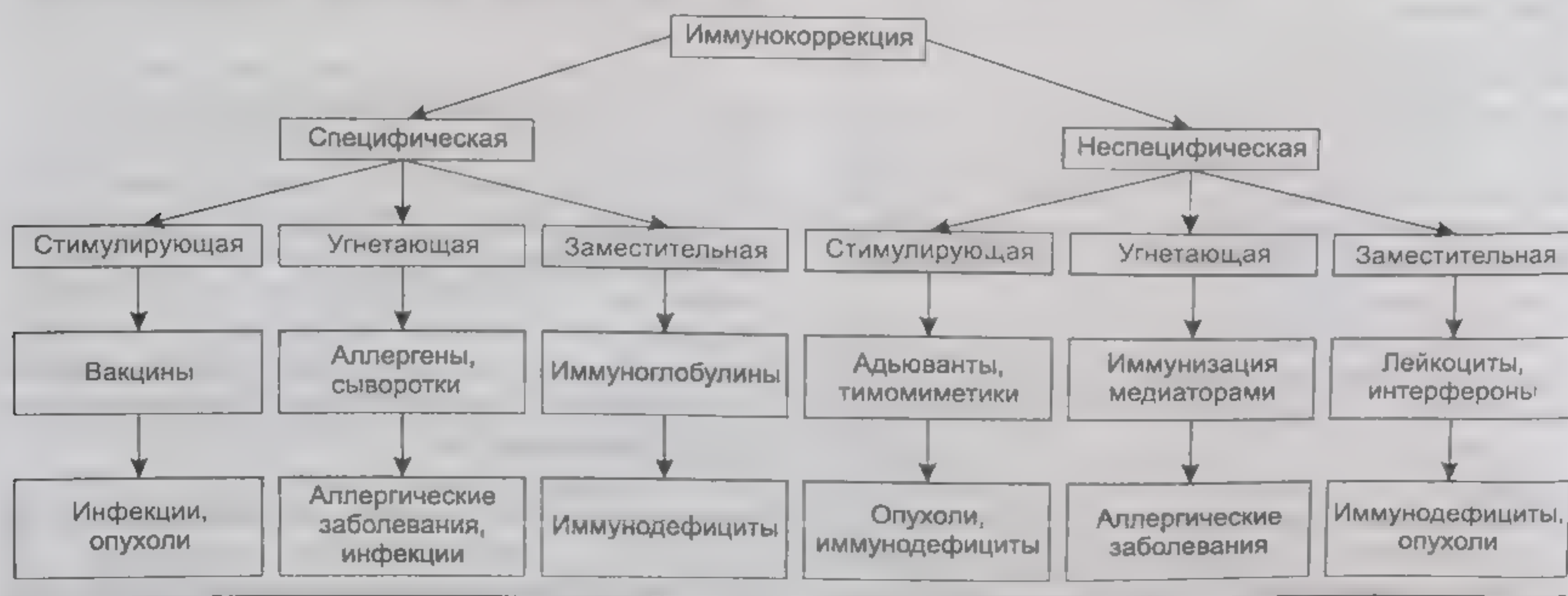


РИСУНОК 2.12 — Основные направления иммунокоррекции (Пухлик, 1992)



ганов и клеток (костный мозг, тимус) Вторичные иммунодефициты могут развиваться при многих вирусных (корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, вирусные гепатиты), бактериальных (лепра, холера, сифилис, туберкулез), микозных, протозойных (малярия, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманиоз) болезнях и гельминтозах. Недостаточность иммунной системы отмечается также при опухолях лимфопролиферативной природы (ретикулосаркома, лимфогранулематоз, лимфосаркома, миелома, хронический лимфолейкоз) и при патологических процессах, сопровождающихся потерей белка или нарушениями его обмена (заболевания почек, ожоговая болезнь, сахарный диабет и другие болезни обмена, хронические гепатиты, тяжелые послеоперационные травмы и пр.), иммуносупрессия может быть обусловлена лекарственными средствами (цитостатики, глюкокортикостероиды, НПВС, антибиотики, АЛГ, АТГ, моноклональные антитела, средства, угнетающие ЦНС, антикоагулянты и др.), а также алкоголем, ионизирующим облучением, пестицидами и другими экзогенными факторами. Иммунодефицит может наблюдаться у новорожденных, детей раннего возраста, а также возникать при старении.

Экзогенные повреждающие факторы раньше и интенсивнее влияют на Т-систему иммунитета, при выраженном дефиците белка преимущественно страдает В-система, при старении наблюдается выраженный Т-иммунодефицит.

При выборе иммуностимуляторов преимущество отдают препаратам естественного происхождения, которые имеют умеренные модулирующие свойства, они малотоксичны и достаточно эффективны при пероральном применении.

Общепринятой классификации иммуномодуляторов, оказывающих преимущественно стимулирующее влияние на иммунитет, нет, но условно они могут быть разделены на такие группы:

1) препараты растительного происхождения — настойка лимонника, экстракт элеутерококка, препараты эхинацеи и др.;

2) липополисахаридные комплексы микробного происхождения — продигнозан, пирогенал, бронхомунал и др.;

3) препараты тимуса, костного мозга, плаценты — тималин, тактивин, тимусин, миелопид, экстракт плаценты и др.;

4) синтетические производные имизадола — дибазол, левамизол;

5) препараты интерферона (лаферон, реаферон и др.) и интерлейкина (пролейкит);

6) индукторы образования интерферона — интерфероногены (полудан, абризол, продигнозан);

7) стимуляторы лейкопоэза — метилурацил, натрия нуклеинат, пентоксил;

8) витамины и другие средства общеукрепляющей терапии — кислота аскорбиновая, токоферол, ретинол, препараты железа, анаболические препараты стероидной (ретаболил, неробол) и нестероидной (рибоксин, калия оротат) структуры;

9) препараты ферментов;

10) препараты эмбриональных тканей.

Делаются попытки корректировать направленность иммунных реакций путем увеличения или уменьшения количества отдельных цитокинов, восстановления активности таких эффекторных клеток, как нейтрофилы и макрофаги, с помощью гранулоцитарных и гранулоцитарно-моноцитарных колониестимулирующих факторов.

**Продигнозан** — липомонополисахаридный комплекс бактериального происхождения, выделенный из микроорганизмов *Bac. prodigiosum*. Общая черта всех иммуностимуляторов микробного происхождения (на основе активных компонентов клеточной стенки микобактерий, рибосом, грибковых полисахаридов, полимерно-микробных агентов) — способность резко усиливать активность специфических и неспецифических звеньев иммунной системы. Осуществляется такая стимуляция в ответ на введение препаратов, имитирующих естественную бактериальную опасность. Продигнозан является сильным активатором Т-клеточного звена иммунитета, стимулятором факторов неспецифической защиты (фагоцитарной активности и пр.), обладает интерфероногенным действием.

**Показания к применению:** хроническое течение бактериальных инфекций, раны, ожоги, лучевая терапия.

Взрослым вводят внутримышечно 0,6 мг·кг<sup>-1</sup> с промежутком 3—4 сут, начиная с пробной дозы 10—15 мг, курс лечения (только в стационаре) — 4—5 инъекций. При заболеваниях органов дыхания можно применять в виде ингаляций, при иммунодефицитных состояниях не показан.

**Противопоказания:** заболевания ЦНС, ишемическая болезнь сердца.

**Побочные эффекты:** температурная реакция через 2—3 ч после введения, которая длится 3—4 ч.

**Пирогенал** — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и др. — вызывает пирогенную реакцию.



*Фармакодинамика* аналогична продигиозану. Кроме повышения температуры, после его введения определяются лейкопения, сменяющаяся лейкоцитозом, повышение проницаемости тканей, в том числе и гематоэнцефалического барьера, угнетение развития рубцовой ткани, улучшение процессов восстановления в нервной ткани и пр., что способствует проникновению химиотерапевтических средств в очаг поражения.

*Показания к применению* близки к продигиозану, кроме того, бронхиальная астма, псориаз, хроническая диффузная стрептодермия со склеротическими процессами в бронхах, эпидидимит, простатит и др.

*Противопоказания:* заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, беременность; осторожно применять при гипертонической болезни и сахарном диабете.

*Побочные эффекты:* при передозировке температура тела повышается до 38,5—39 °С и выше, возникают боль в пояснице, головная боль, рвота. Такая картина может длиться 6—8 ч. В таких случаях следует уменьшить дозу.

**Тималин, Т-активин** и др. — препараты тимуса крупного рогатого скота, по химической структуре принадлежат к полипептидам. Тималин стимулирует продукцию цитокинов, активирует клеточный иммунитет, усиливает фагоцитоз, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов. Т-активин нормализует показатели Т-системы иммунитета, увеличивает образование цитокинов, в том числе интерферонов. Препараты применяются при иммунодефицитных состояниях.

*Показания к применению:* иммунодефицитные состояния, химиолучевая терапия злокачественных опухолей, хроническое течение инфекционных заболеваний, хронические гнойные и септические процессы, воспалительные заболевания, ожоговая болезнь, трофические язвы, рассеянный склероз, лимфогранулематоз, лимфолейкоз.

Тималин вводят глубоко в мышцы в течение 3—10 дней, Т-активин — подкожно 1 раз в день 5—14 дней.

*Противопоказания:* atopическая форма бронхиальной астмы, беременность.

**Левамизол** (декарис) вначале был известен как противоглистное средство. Как иммуностимулятор увеличивает продукцию гормонов тимуса, активность Т-лимфоцитов (Т-эффекторов и Т-супрессоров), на образование антител не влияет.

*Показания к применению:* первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, хронические

и рецидивирующие инфекции, ревматоидный артрит, красная волчанка, опухоли.

*Побочные эффекты:* при однократном приеме практически отсутствуют. При повторном введении, особенно в больших дозах, могут провоцировать развитие иммунодефицита за счет сильной стимуляции Т-супрессоров, аллергических реакций в виде сыпи, лихорадки, стоматита, угнетение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз), неврологические нарушения — возбуждение, нарушение сна, головная боль, головокружение, диспепсические явления (тошнота, рвота, понос). В связи с гематологическими осложнениями в процессе лечения необходимо обязательно 1 раз в три недели делать анализ крови.

**Интерфероны** — препараты естественного (лейкоцитарный человеческий интерферон) или рекомбинантного (реаферон, бетаферон, лаферон) происхождения, принадлежат к цитокинам, характеризуются иммуностимулирующим, противовирусным и антипролиферативным действием. Среди интерферонов наибольшая активность наблюдается у интерферона. В сочетании с другими лекарственными средствами их применяют для лечения вирусных инфекций (грипп, вирусный гепатит, герпетические инфекции различной локализации), папилломатоза гортани, онкозаболеваний (рак почек, молочной железы, яичника, миеломная болезнь, В-лимфоцитарная лимфома). При респираторных инфекциях назначают интраназально, при других заболеваниях — и внутримышечно и внутривенно.

Интерферон почти не оказывает побочного действия; не имеет противопоказаний, однако при длительном парентеральном введении в больших дозах возможны лейкопения и тромбоцитопения.

**Натрия нуклеинат** (натриевая соль дрожжевой РНК) является стимулятором лейкопоэза, действует на различные клеточные факторы иммунитета: стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы и Т-супрессоры, макрофаги, нейтрофилы. Под его влиянием увеличивается количество, активизируется пролиферация, миграция, бласттрансформация лимфоцитов. Натрия нуклеинат стимулирует гуморальный иммунитет, повышая продукцию иммуноглобулинов, усиливая образование интерферона, лизоцима, других факторов неспецифической резистентности. Используется как компонент комплексной терапии для коррекции приобретенных иммунодефицитов при неспецифических и специфических бактериальных инфекциях (воспаление легких, пиелонефрит, дизентерия, туберкулез).



Из производных пиримидина и пурина в качестве иммуностимуляторов широко применяют метилурацил и пентоксил.

**Метилурацилу** свойственно значительное анаболическое и антикатаболическое действие, он ускоряет процессы тканевой регенерации, повышает уровень гуморального и клеточного иммунитета. Больные переносят препарат хорошо.

**Пентоксил** имеет свойства, близкие к метилурацилу, широко применяется в клинической практике для стимулирования лейкопоэза, репаративных процессов, фагоцитоза. Оказывает противовоспалительное действие, стимулирует вегетацию клеток, фагоцитарную активность, продукцию антител.

**Показания к применению:** в сочетании с антибиотиками, угнетающими лейкопоэз (например, левомецетин), длительное течение инфекционного процесса, неспецифический язвенный колит. Применяют внутрь после еды.

**Побочные эффекты:** раздражение слизистых оболочек пищевого канала, сопровождающееся диспепсическими явлениями. Больные хуже переносят пентоксил, чем метилурацил.

**Эхинацея пурпурная** используется в виде настойки, содержащей гликозиды, фитостерины, смолы, эфирные масла, соединения калия, магния, железа. Иммуностимулирующая активность препарата направлена преимущественно на клеточное звено иммунитета. Способствует секреции цитокинов, стимулирует хемотаксис нейтрофилов, фагоцитарную активность макрофагов. Обладает также антибактериальным и противовирусным действием, противовоспалительным эффектом, связанным с повышением синтеза глюкокортикоидов.

**Показания к применению:** вирусные и бактериальные инфекции (грипп, другие респираторные вирусные инфекции, герпес, бактериальная пневмония, хронические неспецифические заболевания легких), аутоиммунные патологии (атриты, гепатиты, нефриты и пр.).

Весьма актуальной задачей спортивной медицины является профилактика иммунодефицитных состояний у спортсменов, чаще всего на пике спортивной формы, что связано с чрезмерными физическими нагрузками. Известно, что при снижении иммунологической реактивности понижается работоспособность, поэтому прием иммуномодулирующих средств не только восстанавливает ее, но и повышает. Следовательно, иммуномодуляторы могут рассматриваться как корректирую-

щие препараты, особенно при выполнении длительной и интенсивной работы, преимущественно связанной с тренировкой выносливости.

По вопросу о влиянии спортивных нагрузок на иммунитет не было единой точки зрения. Результаты ранних исследований свидетельствовали, что занятия физкультурой и спортом оказывали благоприятное воздействие, способствовали снижению заболеваемости, увеличению продолжительности жизни, улучшению показателей естественного иммунитета. Однако в работах, проведенных в 70—80-х годах XX в., было показано, что современный спорт высших достижений может оказывать угнетающее действие на систему иммунитета.

При умеренном объеме физических нагрузок показатели иммунитета повышаются. Чем больше интенсивность физических упражнений, тем ниже может быть иммунологическая реактивность организма. Вместе с тем при минимальных по энерготратам физических нагрузках показатели иммунитета стабильны и способствуют стимулирующему влиянию на иммунную систему.

Было установлено, что уже при однократной мышечной нагрузке наблюдаются определенные изменения ряда иммунологических показателей. Тренировочные нагрузки подготовительного периода вызывали незначительные колебания иммунологических показателей, причем в случае некоторого их снижения последние возвращались к исходным значениям сразу после дня отдыха или уменьшения нагрузки. В соревновательный период иммунный статус спортсменов изменялся значительно. Наиболее существенные изменения иммунологических показателей были получены при исследовании местного и общего иммунитета у спортсменов на протяжении месячного тренировочного цикла, включавшего соревнования, т. е. периода непосредственной подготовки к ответственным стартам сезона. Установлено, что предельно переносимые по интенсивности и объему тренировочные нагрузки приводили к резкому снижению уровней нормальных антител, иммуноглобулинов классов А, М, G, секреторного иммуноглобулина А, лизоцима и общего белка, т. е. весьма важных элементов иммунной системы, обеспечивающих защиту от заболеваний. Снижение этих показателей было еще более выраженным после участия в ответственных соревнованиях. При анализе индивидуальных иммунологических показателей было установлено неизвестное ранее явление полного, наступающего в течение 1—2 ч с момента воздействия



на человека предельно переносимых физических и психоэмоциональных нагрузок, исчезновения из крови и биологических секретов нормальных антител и иммуноглобулинов, т. е. фактически наступал функциональный паралич иммунной системы, и она резко снижала свои функции по защите организма от заболеваний.

У 13,5 % обследованных не удавалось тестировать нормальные антитела в период ответственных соревнований, в то время как в переходной период подготовки они определялись в довольно высоких титрах. В соревновательный период у определенного количества спортсменов исчезали и иммуноглобулины различных классов (А — у 7,9 %, секреторный А — у 5,1 %, G — у 6,5 %).

Приведенные данные позволили выявить общую тенденцию адаптации иммунной системы человека к физическим нагрузкам. Определенная динамика изменений иммунологического статуса спортсменов в зависимости от физических нагрузок явилась основанием для выделения, по крайней мере, четырех фаз адаптации.

Фаза *мобилизации* наблюдается, когда тренировочные нагрузки характеризуются интенсивностью по пульсовому режиму не более  $160 \text{ уд} \cdot \text{мин}^{-1}$  и преобладает так называемая аэробная производительность. Иммунологические резервы организма в этот период мобилизуются, количество острых респираторных заболеваний уменьшается до минимума, значительно улучшаются общее самочувствие и работоспособность.

Фаза *компенсации* отмечается в период увеличения интенсивности нагрузок с пульсом выше  $160 \text{ уд} \cdot \text{мин}^{-1}$  (до 170) при недельном объеме такой работы до 12 ч. Основные эффекты заключаются в компенсаторном повышении одних иммунологических показателей при нарушении других. Физиологическая защита организма остается практически на том же уровне, что и в предыдущей фазе, по-видимому, из-за мобилизации резервов иммунологических механизмов. Заболеваемость достоверно не отличается от таковой в фазе мобилизации.

Фаза *декомпенсации* наблюдается в период высоких нагрузок — 80–90 % максимума с большими объемами (8–10 ч в неделю) — в соревновательный период, при которых пульс бывает выше  $170 \text{ уд} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Ее основные отличия состоят в резком снижении всех показателей иммунитета. Физиологические резервы иммунной системы находятся на грани истощения, заболеваемость в этой фазе достигает своего пика. Организм пребывает в состоянии иммунологического риска, т. е. возникает вторичный иммунодефицит.

Фаза *восстановления* наблюдается в постсоревновательный период, после значительного снижения физических нагрузок, а также в начальные периоды последующих тренировочных циклов. Показатели иммунологического и гормонального статуса постепенно возвращаются (или почти возвращаются) к исходным уровням предыдущего цикла.

Таким образом, влияние длительности и интенсивности физических нагрузок на иммунологическую реактивность спортсменов свидетельствует о фазных изменениях в состоянии защитных реакций. Анализ взаимосвязи иммунологических показателей на разных фазах адаптации к мышечным нагрузкам позволяет предположить существование ауторегуляции защитных свойств организма, причем компенсаторное увеличение одних показателей при падении других до определенного момента оказывается достаточно эффективным. Резервные возможности иммунной системы в первые две фазы еще обеспечивают эффективную защиту организма от инфекций — в фазах мобилизации и компенсации. Переход в третью фазу — декомпенсации — обусловлен нарастанием мышечно-эмоционального стресса, характерного для современной системы спортивной тренировки. Регистрируемое при этом угнетение иммунологических показателей коррелирует с ростом заболеваемости.

Режимы нагрузок, при которых наступает фаза истощения резервных возможностей иммунной системы, индивидуальны для каждого спортсмена, зависят от многих факторов, в том числе и его генотипа. Это обстоятельство делает бесспорной необходимость иммунологического контроля за спортсменами высоких квалификаций.

При изучении иммунодефицитных состояний у спортсменов в периоды экстремальных физических и психоэмоциональных нагрузок удалось установить следующие механизмы срыва адаптации и истощения резервов иммунитета:

- нарушение гормональных взаимоотношений и сбалансированной активности различных гормонов, последовательного, адекватного, физиологически обусловленного чередования анаболической и катаболической фаз обмена веществ со стойким преобладанием катаболических процессов (дисбаланс нейроэндокринной регуляции). Указанные изменения приводят к нарушению экстраиммунных механизмов регуляции иммунного гомеостаза;

- глубокие метаболические изменения внутренней среды (сдвиги pH, накопление мочеви-



ны, лактата и др.), приводящие в конечном итоге к распаду иммуноглобулинов;

- абсолютная или относительная пищевая (включая витамины и микроэлементы) недостаточность и связанное с этим нарушение энергетического, пластического, субстратного обеспечения иммунной системы;

- вялотекущая, перманентная интоксикация от очагов хронической инфекции, резко снижающая резервные возможности системы иммунитета.

Снижение показателей иммунитета при одной и той же нагрузке, как оказалось, строго индивидуально и зависит от исходного состояния этой системы, нередко генетически обусловленного.

В связи со сказанным стало очевидным, что на каждого спортсмена следует иметь иммунологический паспорт, принципы составления которого подразумевают решение следующих основных задач:

- определение индивидуального уровня здоровья у спортсмена, т. е. индивидуальных особенностей реакции иммунной системы на тренировочные нагрузки разной интенсивности;

- выявление индивидуального уровня нагрузок, под влиянием которых возможен срыв адаптации иммунной системы, а вероятность заболеваний и травм резко возрастает;

- прогнозирование (исходя из полученных данных) учебно-тренировочных сборов, периодов иммунологического риска и риска заболеваний задолго до их возникновения;

- применение индивидуальных мер для профилактики и коррекции иммунодефицитных состояний.

В полном объеме иммунологический паспорт должен быть составлен с учетом исследования клеточного, гуморального и секреторного иммунитета.

При иммунологических исследованиях необходимо опираться на такие методические аспекты:

- изучение показателей гуморального иммунитета и факторов неспецифической резистентности можно проводить в образцах крови, полученных как из вены, так и из пальца и мочки уха;

- количественную оценку Т- и В-лимфоцитов производить только в образцах крови, взятой из вены;

- забор материала для определения исходных показателей иммунной системы наиболее целесообразно осуществлять с 7 до 8 ч утра, а после нагрузки — не позднее чем через 2 ч по ее окончании.

Имеется прямая корреляция между количеством сниженных показателей (независимо от секреторных или гуморальных факторов) и количеством острых заболеваний.

Отметим качественные характеристики, которые следует ввести в общую оценку. Так, при параллельном повышении некоторых показателей непосредственная связь с заболеванием уменьшается. При снижении преимущественно показателей секреторного иммунитета, и особенно иммуноглобулина А, возрастает вероятность возникновения острых респираторных заболеваний.

При создании иммунологического паспорта целесообразно выделить три группы спортсменов, исходя из их реакции на нагрузки разной интенсивности, допуская, что разделение на группы соответствует применяемому комплексу иммунологических показателей и методу их определения.

Первая группа:

- высокий исходный уровень показателей иммунной системы (границы иммунологического гомеостаза выше, чем у здоровых лиц, не занимающихся спортом);

- умеренное (не более 30 %) снижение одних иммунологических показателей под влиянием нагрузок при компенсаторном увеличении других;

- быстрое восстановление после нагрузок (1—3 дня);

- вероятность заболевания минимальная;

- объем и интенсивность нагрузок могут быть увеличены без дополнительных мер защиты для иммунной системы.

Вторая группа:

- исходный уровень показателей иммунной системы хороший или средний (незначительно превышает нормативы для здоровых лиц, не занимавшихся спортом, или соответствует им);

- значительное (до 50 % исходного) снижение иммунных показателей под влиянием нагрузки без компенсаторного повышения других показателей иммунитета, однако фаза декомпенсации по состоянию здоровья и работоспособности отсутствует;

- восстановление после нагрузок удовлетворительное (4—7 дней);

- дальнейшее увеличение нагрузки необходимо проводить с параллельным контролем реакции иммунной системы во избежание резкого ее угнетения.

Третья группа:

- исходный уровень показателей иммунной системы средний или низкий (на уровне нижней границы нормы для здоровых лиц, не занимающихся спортом);



- резкое снижение иммунологических показателей после нагрузки (более 50 % исходного) вплоть до полного исчезновения титров нормальных антител и иммуноглобулинов — фаза декомпенсации;

- восстановление после нагрузок замедленное (8—24 дня);

- вероятность заболеваний после нагрузок значительно повышена — фаза высокого иммунологического риска;

- при тренировке в этих режимах, а тем более при увеличении объема или интенсивности нагрузки, спортсмен нуждается в стимуляции иммунной системы в 100 % случаев.

При воздействии экстремальных нагрузок организму нет необходимости запускать классический механизм иммунного ответа, т. е. внутрииммунные механизмы не испытывают постоянного перенапряжения, а возникающие порой изменения субпопуляции лимфоидных клеток чаще всего носят транзиторный характер. Такое понимание патогенеза изменения иммунитета у спортсменов позволяет сформулировать представление о том, что превалирующее значение должно иметь нарушение центральных и периферических регуляторных механизмов, т. е., по существу, механизмов адаптации. Поэтому главные усилия, по нашему мнению, должны быть направлены на нормализацию основных звеньев адаптации и регуляции иммунитета.

Такое представление позволяет по-новому взглянуть на возможные точки приложения иммуностимулирующих препаратов в организме с воздействием не столько на интраиммунные механизмы (как в клинической медицине), сколько на регуляторные механизмы иммунитета. Следовательно, исходя из теоретических соображений, прямого перенесения принципов, методов, схем и препаратов, применяемых для лечения больных с иммунодефицитом, в спортивную медицину быть не может.

В связи с этим выбор средств, используемых для профилактики и коррекции вторичных иммунодефицитов, развивающихся в условиях современного спорта высших достижений, обусловлен их способностью оказывать влияние на экстраиммунные механизмы регуляции процесса иммунологической адаптации.

Для коррекции иммунодефицитных состояний в спортивной практике так же, как и в клинической медицине, могут применяться самые разнообразные типы воздействия: фармакологические, физические, химические, биологические факторы и их комплексы.

Учитывая специфику спортивной деятельности, при выборе и назначении иммунокоррелирующих мероприятий к любому из них должен быть предъявлен целый ряд дополнительных требований, главные из них следующие:

- отсутствие заметного снижения спортивной работоспособности;

- минимальная токсичность;

- возможность многократного применения;

- необходимое время наступления и удержания эффекта;

- отсутствие отрицательного эффекта в последствии;

- сочетаемость с препаратами энергетического, пластического и субстратного обеспечения спортивной работоспособности.

Выбор препаратов для иммунокоррекции проводился с учетом их необходимости и полезности в процессах иммуногенеза, с одной стороны, и возможности оптимизировать функционирование иммунной системы в условиях длительных стрессорных нагрузок посредством регуляции процессов иммунологической адаптации — с другой.

Очевидно, что коррекция экстремальных (в том числе спортивных) иммунодефицитов должна основываться на иных принципах, и основное внимание следует уделять экстраиммунным уровням регуляции иммунологической адаптации, являющимся ответственными за процессы адаптации организма к экстремальному воздействию.

Выбор препаратов, содержащих белки в наиболее легко усвояемом виде, а также жиры и углеводы, обусловлен сведениями о хронической абсолютной или относительной алиментарной недостаточности у спортсменов в процессе тренировочного цикла и связанным с этим неполноценным энергетическим, пластическим или субстратным обеспечением иммунной системы. Литературные данные свидетельствуют о значительных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. При недостаточности питания снижаются уровни Т-лимфоцитов, их способность к стимуляции, пролиферации и выработке лимфокинов, нарушается фагоцитарная функция нейтрофилов. Введение в рацион голодающих животных даже одной аминокислоты (например, цистеина) вызывает стимуляцию механизмов естественного иммунитета — повышение бактерицидной активности сыворотки крови, уровня комплемента, лизоцима, фагоцитарной активности лейкоцитов, усиливает синтез РНК в ядрах иммунокомпетентных клеток.



Важное значение в нормализации функционирования иммунной системы имеют витамины и микроэлементы. Так, дефицит витамина А приводит к подавлению клеточного и тимусзависимого гуморального ответа, уменьшению содержания лимфоцитов в корковых зонах тимуса, снижению активности мононуклеарных фагоцитов, гипоплазии костного мозга. Недостаточность витамина В<sub>12</sub> проявляется в снижении устойчивости к инфекциям, нарушениях реакции клеточного иммунитета. Введение витамина С увеличивает ответ лимфоцитов на митогены, повышает уровень спонтанной трансформации лимфоцитов, не влияя на уровни сывороточных иммуноглобулинов и число розеткообразующих клеток. Введение поливитаминных препаратов одновременно с антигеном значительно повышает силу иммунного ответа у экспериментальных животных.

Дефицит железа приводит к нарушению фагоцитарной и бактерицидной функций макрофагов, снижает процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, миграцию и пролиферацию стволовых клеток. Недостаточность цинка оказывает депрессирующее действие на тимус и Т-лимфоциты, снижает иммунный ответ на антигены. При дефиците меди наблюдаются атрофия тимуса, увеличение селезенки, анемия, снижение активности цитохромоксидазы, выраженные аномалии митохондрий и уродливость ядер клеток в иммунокомпетентных органах. Инфекционный процесс, развивающийся в условиях хронического дефицита йода, характеризуется склонностью к генерализации, отставанием иммуноморфологических реакций, нарушениями метаболизма в клетках лимфоидных органов и крови, снижением естественной резистентности. Селен, используемый в виде селенита, по механизму действия близок к витамину Е. Ионы магния, калия, натрия увеличивают трансмембранный потенциал макрофагов и лимфоцитов, принимают участие в опосредованной моноцитами антителозависимой клеточной цитотоксичности, увеличивают экспрессию Ia-антигенов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Поступление кальция в клетки и мобилизация его играют центральную роль в активации и пролиферации лимфоцитов, активации, подвижности и дегрануляции гранулоцитов.

Выбранные для профилактики и лечебной иммунокоррекции препараты относятся к разрешенным фармакологическим группам. В подготовительный период эти препараты обуславливают формирование адаптационных процессов в целом, а в предсоревновательный оказывают ле-

чебное воздействие и не допускают развития иммунодепрессии. В этот период рекомендуют малотоксичные иммуномодуляторы для перорального применения на протяжении 2—3 нед.

В постсоревновательный период для восстановления иммунного статуса могут быть использованы препараты, рекомендованные в подготовительный период (2—3-недельный курс). Вместе с тем при более значительных нарушениях иммунного статуса рекомендуют также препараты для парентерального введения.

Следует избегать приема иммуностимулирующих средств (особенно центральных иммуностимуляторов) до 16 часов, поскольку эффект будет противоположным.

При использовании иммуностимуляторов следует предварительно применять курсы энтеросорбентов, а также проводить одновременную коррекцию возникающих при вторичном иммунодефицитном синдроме нарушений слизистых оболочек, кожи, ногтей и микроразнообразия толстого кишечника. С этой точки зрения, спортсмены должны внимательно относиться к появлению симптомов раздражения или сухости слизистых оболочек глаз, носа, ротовой полости, урогенитального тракта, сухости и ломкости волос и ногтей, появлению грибковых поражений и изменений в работе кишечника.

Анализируя иммуномодулирующую активность отдельных препаратов и способов воздействия на организм спортсменов в период выполнения ими предельной физической работы (плюс психоэмоциональный стресс), следует отметить положительный эффект, заключающийся в профилактике и коррекции обычно развивающихся в этих условиях вторичных иммунодефицитов (контрольные группы). Однако при индивидуальном анализе, в отличие от анализа по средним показателям в группах, наряду с отсутствием феномена полного исчезновения иммуноглобулинов и антител, наблюдаемого в контрольных группах, у определенного количества лиц в опытных группах зарегистрировано снижение ряда иммунологических показателей. Следовательно, профилактика и коррекция вторичных иммунодефицитов, достигаемая с помощью отдельных использованных нами препаратов, принадлежащих к группе иммунофармакологических средств экстраиммунного пути регуляции процессов иммунологической адаптации, была неполной. Это может быть объяснено, с одной стороны, генетической детерминированностью силы иммунного ответа, а с другой — недостаточностью воздействия лишь



на одно из многочисленных звеньев регуляции иммунологической реактивности и процессов адаптации в целом. Не может быть полностью исключено и предположение, что использование одного препарата, воздействующего на какое-либо конкретное звено обеспечения или регуляции иммунологической адаптации, может вызывать дефицит в другом звене.

В связи с этим более обоснованным представляется комплексное воздействие на организм, захватывающее как можно больше звеньев субстратного и энергетического обеспечения гуморального и клеточного иммунитета. Однако и в этом случае, исходя из теоретических предпосылок, полного успеха добиться, по-видимому, невозможно, так как в условиях повышенных требований, предъявляемых организму, определенная часть вводимых препаратов будет использована им не только для покрытия субстратного и энергетического дефицита межклеточных кооперативных взаимодействий, обеспечивающих эффекторную функцию иммунной системы, но и для повышения работоспособности, которое, в свою очередь, приведет к дополнительным сдвигам в иммунной системе. Тем не менее профилактика заболеваний, наиболее часто поражающих спортсменов в соревновательный и постсоревновательный период, в случае комплексного иммуностимулирующего воздействия на организм должна быть еще более успешной, чем при использовании определенных препаратов, а отдельные случаи заболеваний должны возникать на гораздо более высоком уровне нагрузок.

Обобщение собственных данных, а также экспериментальных и теоретических разработок других исследователей позволяет сделать ряд выводов. Во-первых, применение в целях иммунокоррекции некоторых препаратов или их комплексов, близких к использованным нами, наряду со стимуляцией иммунной системы способно одновременно стимулировать работоспособность в условиях интенсивных физических нагрузок, что приводит на следующем этапе к очередному иммунологическому дисбалансу, вызванному, по-видимому, нарушением процессов нормальной межклеточной кооперации и саморегуляции (подавление активности Т-хелперов с одновременным усилением функции Т-супрессоров, ингибирование продукции интерлейкинов и т. д.). Во-вторых, именно этот этап тренировочной и соревновательной деятельности спортсменов требует клеточного контроля функционирования субпопуляций лимфо-

цитов, на основании чего можно осуществлять дополнительные внутрииммунные вмешательства с помощью препаратов целенаправленного воздействия, способствующих фенотипической коррекции иммунного ответа в обход генетического блока.

Вторичные иммунодефициты, развивающиеся у некоторых лиц в процессе современной спортивной деятельности, требуют проведения иммунологического контроля на всех этапах тренировочного и соревновательного циклов и применения иммунокорригирующих мероприятий в целях профилактики срыва иммунологической адаптации и заболеваемости.

Иммунологический контроль должен включать показатели, наиболее информативно отражающие состояние иммунологической реактивности организма. Комплексное исследование гуморальных факторов общего и местного иммунитета является необходимым, достаточно чувствительным, объективным и информативным методом изучения иммунологической реактивности организма спортсменов, способным своевременно выявлять несоответствие предъявляемых нагрузок функциональным возможностям иммунной системы и сигнализировать о развивающемся срыве адаптационно-приспособительных механизмов, в том числе об исчерпании резервов иммунитета.

При отсутствии предельных нагрузок эффективным профилактическим мероприятием является воздействие на любое звено экстраиммунной регуляции (субстратное и/или энергетическое обеспечение и др.). При комплексном воздействии на возможно большее число звеньев экстраиммунной регуляции эффективность профилактики срыва адаптации и исчерпания резервов иммунитета должна возрастать. Однако возникающая при этом возможность увеличения работоспособности может приводить к очередному, соответствующему более высоким уровням нагрузки иммунологическому дисбалансу, обусловленному, по всей вероятности, нарушением кооперативных межклеточных взаимодействий с преобладанием активности супрессорных Т- и В-лимфоцитов над хелперными, что может приводить к извращению аффлекторных механизмов как гуморального, так и клеточного иммунитета. Именно на этом этапе представляется необходимым подключение клеточного иммунологического контроля, способного выявить наиболее страдающее звено интраиммунной регуляции и способствующего правильному выбору дополнительных иммуно-



фармакологических препаратов для фенотипической коррекции иммунологической реактивности в условиях предельных физических и психоэмоциональных нагрузок.

### **Иммуносупрессивные средства**

Иммуносупрессанты — это лекарственные препараты разных фармакологических химических групп, которые подавляют реакции иммунитета через опосредованное угнетение функции клеток иммунокомпетентной системы. Такие средства применяют для лечения тяжелых гипериммунных заболеваний и угнетения реакции отторжения трансплантата, а также для ослабления воспалительных процессов неопределенной этиологии.

Известные сегодня иммуносупрессанты характеризуются разной активностью: мягкое иммуносупрессивное действие оказывают НПВС, гепарин, препараты золота, пенициллин, производные 4-аминохинолина и др., в связи с чем их называют “малыми” иммуносупрессантами, умеренный иммуносупрессивный эффект проявляют средние дозы глюкокортикостероидов.

Наиболее мощными являются цитостатики — препараты, применяемые как противоопухолевые, в частности, антиметаболиты и алкилирующие соединения, антилимфоцитарные и моноклональные антитела (АТ), антибиотики и др., которые называют “большими” иммуносупрессантами.

*Классификация иммуносупрессивных лекарственных средств*

1. Глюкокортикостероиды.
2. Циклоспорин А.
3. Цитостатики:
  - а) алкилирующие — миелосан, циклофосфан;
  - б) антиметаболиты — азатиоприн, меркаптопурин;
  - в) некоторые антибиотики — например актиномицин;
  - г) препараты ферментов — L-аспарагиназа.
4. Производные 4-аминохинолина — хингамин, гидроксихлорохин.
5. Препараты золота — кризанол, солганал, ауриотиоглюкоза, ауурофин.
6. Производные кислоты микофеновой — целсепт и др.

Глюкокортикостероиды, как уже отмечалось, это уникальная группа препаратов, которая сочетает мощное противовоспалительное и иммунное воздействие, их иммуносупрессивное действие связано с влиянием на клетки лимфоидного ряда.

Глюкокортикоиды подавляют реакцию клеток на лимфокины (фактор, активирующий макрофаги, фактор переноса и пр.), ограничивая этим клон сенсibilизированных клеток. Они нарушают инфильтрацию тканей клетками крови, в том числе моноцитами, предупреждая превращение их в макрофаги тканей. Имеет значение их способность стабилизировать мембраны лизосом, снижать в крови число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, препятствуя этим их активности, кооперации с В-лимфоцитами и образованию иммуноглобулинов, угнетать активность макрофагов, в частности продукцию ими ИЛ-1, увеличивать синтез белков, тормозящих латентные протеазы и фосфолипазу А<sub>2</sub>. Применяют их при лечении диффузных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит), обычно в сочетании с другими препаратами, и при других заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит гиперчувствительность замедленного типа: красная волчанка, склеродермия, аутоиммунная гемолитическая анемия, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гломерулонефрит и др.

(Правила, согласно которым осуществляется лечение этими препаратами, их побочные эффекты освещены ранее.)

Цитостатические лекарственные средства для достижения цитостатического или иммуносупрессивного эффекта применяют в соответствии с определенными клинико-фармакологическими принципами, а именно:

- цитостатический эффект — иммуносупрессивный эффект;
- высокие дозы — низкие дозы;
- недлительное лечение — длительное лечение;
- эффект развивается через несколько суток, недели или месяцы;
- незначительный противовоспалительный эффект — значительный противовоспалительный эффект;
- угнетение синтеза ДНК — угнетение синтеза РНК.

Алкилирующие соединения — одна из наиболее распространенных групп цитостатиков, в основе механизма их действия лежит способность замещать атомы водорода в важных биологических структурах клеток на алкильную группу. При этом происходит необратимое угнетение жизнедеятельности клеток. Наиболее чувствительны к алкилирующим соединениям нуклеиновые кислоты. Препараты — миелосан, хлорбутин, циклофосфан



действуют в любой фазе клеточного цикла и на клетку в состоянии покоя, проявляют преимущественное влияние на В-клетки, угнетают продукцию IgM.

Циклофосфан назначают в начальной дозе 200—400 мг, в случаях длительного применения — 75—100 мг в сутки. Иммуносупрессивный эффект развивается на 10-е сутки лечения. Хлорбутин применяют по 0,2 мг·кг<sup>-1</sup> в сутки, в случае длительного лечения дозу уменьшают; иммуносупрессивный эффект развивается на 10—14-е сутки лечения.

Миелосан — цитотоксическое средство, действие которого проявляется преимущественно относительно клеток миелоидного ряда, применяется при хроническом миелоцитарном лейкозе, настоящей полицитемии; в случае значительной тромбоцитемии при миелофиброзе. Относительная избирательность действия обуславливает безопасность его назначения в течение длительного времени. Препарат не следует применять при остром и подостром лейкозах, при обострении хронического лейкоза, при значительной тромбоцитопении.

**Антиметаболиты.** Меркаптопурин — антиметаболит пуринов, по химическому строению близок к этим соединениям, в связи с чем нарушает синтез нуклеотидов, нуклеиновых кислот, оказывает цитотоксическое действие, угнетает рост пролиферирующих тканей. По структуре и свойствам к меркаптопурину близок азатиоприн (имуран), у него больше проявляется иммуносупрессивное действие и меньше — цитотоксичность. Применяют при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка), изредка — для предупреждения отторжения трансплантата при пересадке органов.

Меркаптопурин и азатиоприн проявляют наибольшую активность в индуктивной фазе иммунной реакции, их иммуносупрессивное действие приблизительно одинаково относительно как клеточного, так и гуморального иммунитета. Оба препарата вызывают лейкоцитопению, диспепсические расстройства (тошноту, рвоту, анорексию), токсический гепатит. Азатиоприн больные переносят лучше, он реже, чем меркаптопурин, вызывает эрозии слизистой пищеварительного тракта и гипоплазию головного мозга. Обычная начальная суточная доза меркаптопурина — 2 мг·кг<sup>-1</sup>, в случае длительного лечения — 0,5—1 мг·кг<sup>-1</sup>, эффект повышается применением дозы 4 мг·кг<sup>-1</sup> в сутки, иммунодепрессивное действие обоих препаратов развивается через 20—60 сут от начала лечения.

Метотрексат, антагонист кислоты фолевой, угнетает активность дигидрофолатредуктазы (FH<sub>2</sub>-редуктаза), образование кислоты тетрагидрофолевой, необходимой для ресинтеза тимин-метилловых групп и кислоты дезоксиуридиловой в пределах синтеза тимидилата. При этом нарушается удвоение ДНК. Применяют внутрь 2,5—5 мг в сутки; общая доза в неделю — от 10 до 20 мг. Иммуносупрессивный эффект развивается после введения 10—20 мл на 10—40-й день после начала лечения.

Важнейший представитель иммуносупрессантов среди противоопухолевых антибиотиков — актиномицин, угнетающий деление клеток, а также синтез РНК. Препарату свойственно значительное побочное действие, поэтому его не применяют для длительного лечения, однако он довольно эффективен для предупреждения отторжения почек или других органов после трансплантации. Вводят парентерально, суточная доза — 0,01—0,02 мл·кг<sup>-1</sup>.

**Циклоспорин (сандимун)** — продукт обмена грибов группы *Trichostema polysporum*, обладает значительным иммуносупрессивным эффектом, замедляет раннюю стадию дифференцирования Т-лимфоцитов, вызываемую антигеном, особенно сильно влияет на Т-хелперы, в результате чего угнетаются преимущественно реакции отторжения. Уменьшает образование интерлейкинов и интерферона. Применяют внутрь и внутривенно при реакциях гиперчувствительности замедленного типа: отторжения трансплантата при пересадке органов (почек, печени, сердца, легких, костного мозга), при некоторых аутоиммунных заболеваниях. В отличие от цитостатических средств, сандимун не оказывает отрицательного влияния на кроветворение. Проявляет нефро- и гепатотоксическое действие. Больные, получающие циклоспорин А, менее чувствительны к инфекционным агентам, чем те, которые применяют другие иммуносупрессоры. Иммуносупрессанты оказывают на клетки иммунокомпетентной системы неспецифическое действие. Их влияние направлено на фундаментальные механизмы клеточного деления и ключевые этапы биосинтеза белка в разных клетках, в т. ч. иммунокомпетентных. Несмотря на универсальные цитостатические свойства, иммунодепрессанты отличаются по направленности действия на определенные этапы иммуногенеза, что важно учитывать при выборе препарата, адекватного конкретной клинической ситуации. Практическое значение имеет деление иммуносупрессантов на три группы в зависимо-



сти от того, в какие сроки их необходимо вводить (относительно действия антигена) для иммуносупрессивного ответа.

*Первая группа* объединяет соединения, которые проявляют иммуносупрессивный эффект при введении перед антигенной стимуляцией или одновременно с ней. Они влияют на механизмы узнавания, переработки антигена и информации. К этой группе принадлежат глюкокортикостероиды, актиномицин С, некоторые алкилирующие соединения.

*Вторая группа* препаратов осуществляет иммуносупрессивное воздействие при введении через 1—2 дня после действия антигена, угнетая пролиферативную фазу иммунного ответа. При их введении в организм до антигена или больше чем через неделю после него иммуносупрессивный эффект не развивается. В эту группу входят антиметаболиты, алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), актиномицин, большинство алкилирующих соединений.

*Третья группа* содержит соединения, эффективные как до, так и после антигенного влияния, они имеют несколько точек приложения в цепи иммунного ответа. К этой группе относятся антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), антиtimoцитарный глобулин (АТГ), ионизирующее излучение, L-аспарагиназа и др.

Исходя из изложенного препараты первой группы следует применять в случае трансплантации органов, когда иммуносупрессия необходима для предупреждения реакции отторжения трансплантата. При аутоиммунных заболеваниях для угнетения процессов пролиферации, при длительном действии антигенов по типу цепной реакции лучше назначать препараты второй или третьей группы.

Учитывая большое количество осложнений, "большие" иммуносупрессоры не применяют в начале лечения аутоиммунной патологии. Как правило, при этом используют "малые" иммуносупрессанты. Поскольку большинство "больших" иммуносупрессантов незначительно влияет на эффекторные механизмы иммунного ответа, их часто комбинируют с НПВС или с глюкокортикостероидами.

Определенное значение имеют производные 4-аминохинолина (хингамин, гидроксихлорохин), которые блокируют синтез нуклеиновых кислот. Препараты золота (кризанол, солганал, ауротиоглюкоза, ауринофин) стимулируют клеточные иммунные реакции и угнетают гуморальный иммунитет, их применяют для лечения ревматоидного

артрита. Производные кислоты микофеновой (целсепт) оказывают большее цитостатическое влияние на лимфоциты, чем на другие клетки, их назначают для профилактики отторжения тканей при пересадке почек.

Практически все препараты, проявляющие иммуносупрессивную активность, имеют широкий спектр действия, угнетая не только иммунокомпетентные клетки, но и другие пролиферирующие клетки, системы и отдельные органы (почки, печень). При их применении ослабляется противомикробный и противоопухолевый иммунитет, возрастает риск развития инфекционных осложнений и онкологических заболеваний. За последние годы проводят исследования по созданию с помощью генноинженерной технологии человеческих антител, которые имели бы узкий спектр действия на строго определенные клеточные популяции, на молекулы главного комплекса гистосовместимости, на антигенные рецепторы Т-клеток, на интерлейкины и их рецепторы и др. Применение подобных препаратов поможет целенаправленно влиять на необходимое звено иммунной системы.

Поскольку на данном этапе селективную иммунотерапию проводить невозможно, наилучшего терапевтического эффекта можно достичь при комбинированном использовании иммуносупрессивных средств. Применять иммуносупрессоры следует только тогда, когда возможности другой терапии исчерпаны, а шансы на успех превышают риск иммуносупрессии.

Учитывая, что иммунные заболевания очень часто имеют неблагоприятный прогноз, противопоказания для проведения иммуносупрессивной терапии относительны. Особую осторожность следует проявлять при таких ситуациях: наличие инфекции, недостаточная функция костного мозга, снижение функции почек (угроза кумуляции), беременность, нарушение функций печени, глубокие нарушения иммунной системы, онкозаболевания.

#### Формы выпуска препаратов

Levamisolum — таблетки по 0,5 и 0,15 г

Thymalinum — флаконы по 0,01 г

T-activinum — флаконы по 1 мл 0,01 %-го раствора

Echinacea — настойка во флаконах по 50 мл

Azathioprinum — таблетки по 0,05 г; флаконы по 0,05 г

Cyclosporinum — капсулы по 0,025; 0,1 г; ампулы по 0,05 г

Myelosan — таблетки по 0,002 г

Mercaptopurinum — таблетки по 0,05 г



## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Среди лекарственных средств, влияющих на систему крови, различают следующие группы.

*Средства, влияющие на кроветворение*

Препараты, влияющие на эритропоэз.

Средства, воздействующие на лейкопоэз.

*Средства, влияющие на свертывание крови*

Средства, повышающие свертывание крови (коагулянты).

Средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты):

а) антикоагулянты прямого действия;

б) антикоагулянты непрямого действия.

*Средства, влияющие на фибринолиз*

Фибринолитические средства.

Средства, угнетающие фибринолиз.

*Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов.*

### **Средства, влияющие на кроветворение**

Кровь — это одна из тканей внутренней среды, содержащая в своем составе форменные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и жидкую плазму (белки, факторы гемокоагуляционной и антигемокоагуляционной систем, и пр.) Элементы крови имеют непродолжительную жизнеспособность: лейкоциты, тромбоциты — несколько дней, эритроциты — 100 дней. Обновление состава крови осуществляется в костном мозге. Главная роль в этом процессе принадлежит нуклеиновым кислотам.

Кровь осуществляет ряд важнейших функций:

- дыхательную — транспорт кислорода от легочных альвеол к органам и тканям и транспорт углекислоты от тканей к легким;

- алиментарную — перенесение питательных веществ (глюкозы, аминокислот, жирных кислот и др.) от органов пищеварения, депонирования или органов, где они синтезируются, к тканям;

- экскреторную — перенесение конечных продуктов обмена веществ (мочевины, мочевой кислоты, креатинина и др.) к почкам и другим органам;

- гомеостатическую — обеспечение стабильности внутренней среды;

- регуляторную — обеспечение транспорта гормонов, медиаторов, нейропептидов, метаболитов и веществ, используемых для их синтеза;

- терморегулирующую — обеспечение постоянства температуры тела;

- защитную — обеспечение защиты организма от инфекций за счет антител, лизоцима, других факторов.

Нарушение функций крови при ее заболеваниях отрицательно сказывается на деятельности многих органов и систем. Нарушения процессов кроветворения занимают видное место среди нозологических единиц заболеваний и требуют лекарственной коррекции. Стимуляторы кроветворения обладают широким спектром действия: ускоряют регенерацию форменных элементов крови, стимулируют эритро- и лейкопоэз, повышают резистентность организма к инфекциям и вирусам, ускоряют процессы регенерации и выздоровления, что обуславливает их широкое применение в практической медицине. Стимуляторы кроветворения отвечают также требованиям спортивной медицины и фармакологии, поскольку их можно успешно применять в целях коррекции функционального состояния спортсменов в условиях физической нагрузки.

### **Препараты, влияющие на эритропоэз**

Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к органам и тканям, что обеспечивается наличием в них гемоглобина. Уменьшение в крови эритроцитов и (или) гемоглобина приводит к развитию анемии, а резкое увеличение их — к эритремии (полицитемии).

Нарушение режима тренировок, режима питания, чрезмерные нагрузки являются предпосылками колебаний эритропоэза. Анемии у спортсменов могут быть связаны с кровопотерями при травмах, а у спортсменок — с обильными менструациями.

Средства, влияющие на эритропоэз, стимулируют синтез гемоглобина и образование эритроцитов, увеличивая их количество в единице объема крови. Эта группа препаратов рассматривается как противоанемические средства. В зависимости от этиологии и патогенеза для лечения анемий используют разные фармакологические средства. Важно помнить о том, что анемии нередко сопутствуют разным заболеваниям, поэтому следует устранить причину, вызвавшую заболевание.

Анемии разделяются на четыре основные группы.

**Нормобластическая** (железодефицитная) анемия характеризуется недостаточным количеством эритроцитов с пониженным содержанием гемоглобина. При этом продуцируются нормальные зрелые эритроциты, но цветной показатель крови низкий, поэтому ее называют гипохромной анемией.



**Мегалобластическая** анемия отличается тем, что количество эритроцитов уменьшается, определяются пойкилоциты, незрелые формы, которые содержат повышенное количество гемоглобина. Цветной показатель повышен, отсюда название — гиперхромная анемия. При этой анемии имеется дефицит витамина  $B_{12}$  и (или) фолиевой кислоты.

**Гипопластическая** анемия характеризуется недостаточным количеством нормальных эритроцитов с пониженным содержанием гемоглобина; нарушена регенерация костного мозга.

**Гемолитическая** анемия отличается повышенным разрушением нормальных эритроцитов, наблюдается недостаточная активность Г-6—ФДГ.

Среди перечисленных анемий наиболее распространена железодефицитная, она же стоит на первом месте в мире среди других заболеваний. По данным ВОЗ, такая анемия наблюдается у 700 млн человек, чаще всего встречается у тех контингентов населения, у которых повышена потребность в железе. Анемии составляют 65 % всех заболеваний органов кроветворения, а железодефицитная анемия (ЖДА) — 85 % всех видов анемий. Латентный дефицит железа (ЛДЖ) встречается у 24 % практически здоровых юношей, 30 % спортсменов, у 9 из 10 беременных, а в зонах радиационного влияния частота анемий возрастает в 3—4 раза. Эти анемии наблюдаются у 30—70 % детей и подростков, у 30—40 % женщин.

По данным Академии наук США, в жизни каждого человека можно выделить несколько периодов, когда потребность организма в железе особенно велика и его дефицит становится главной причиной анемий.

1. Детям в возрасте от 6 мес до 4 лет необходимо много железа, поскольку их основная пища — молоко — отличается низким его содержанием, а в связи с ростом и развитием запасы железа в организме быстро истощаются.

2. Подростки нуждаются в большом количестве железа для удовлетворения потребностей растущего организма.

3. Организм женщин детородного возраста имеет повышенную потребность в железе, чтобы восполнить потери крови во время месячных.

4. Во время беременности у будущей матери возрастает возможность развития железодефицитной анемии. Железо необходимо и самому плоду для выработки собственных эритроцитов.

Дефицит железа нередко возникает при многих заболеваниях, в частности острых и хронических отравлениях гемолитическими ядами, после гастрэктомии, при тяжелых заболеваниях ЖКТ, некоторых наследственных заболеваниях, при кровопотерях.

Главная роль в лечении гипохромных анемий принадлежит препаратам железа.

#### Фармакокинетика препаратов железа

Железо — незаменимый микроэлемент (био-металл), который выполняет в организме важную роль, оно входит в состав комплексных соединений. Различают клеточное и внеклеточное железо (табл. 2.18). Его запасы в организме составляют 3—6 г (у мужчин  $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , у женщин  $35 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  массы тела). В организме взрослого человека массой 70 кг содержится 4,5 г железа, что составляет 0,0065 % массы тела.

Около 70 % общего количества железа входит в состав гемоглобина, остальное находится в костном мозге, селезенке, мышцах, печени.

**Гемоглобин (Hb)** — главный компонент эритроцитов, благодаря которому осуществляется основная функция крови — перенос кислорода. По химическому строению гемоглобин принадлежит к хромопротеинам и имеет в своем составе железосодержащую простетическую группу — гем и белок (глобин). За открытие строения гемоглобина Перутц, немец по происхождению, эмигрировавший в Англию, получил в 1962 г. Нобелевскую премию. В организме здорового человека существует постоянное равновесие между образованием и распадом эритроцитов.

Благодаря механизмам регуляции, в нормальных условиях обеспечивается стабильный уровень эритроцитов в крови. Максимальное влияние

ТАБЛИЦА 2.18 — Распределение железа в организме человека

Клеточное железо	Внеклеточное железо
1. Гемопротейны (гемоглобин, миоглобин, ферменты: цитохромы, каталаза, пероксидаза)	1. Трансферрин
2. Ферменты (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА дегидрогеназа, НАДН <sub>2</sub> -цитохром С-редуктаза, ксантиноксидаза, аконитаза)	2. Лактоферрин
3. Ферритин	
4. Гемосидерин	



на эритропоэз оказывает количество кислорода в органах и тканях. В этом процессе большое значение имеет эритропоэтин, образующийся преимущественно в почках (90 %).

Препараты железа следует назначать за 1,5 ч до еды или через 2 ч после нее. Обмен железа в организме регулируется в первую очередь его усвоением. Всасывание неорганических солей железа может происходить в любом отделе ЖКТ, начиная с двенадцатиперстной кишки; там и в начальном отделе тонкого кишечника абсорбируется основная его часть. В условиях дефицита зона его всасывания распространяется на нижние отделы кишечника. На всасывание железа влияют многочисленные факторы. Активность всасывания зависит от лекарственной формы: лучше всасываются препараты железа в жидкой лекарственной форме. Состояние микрофлоры кишечника влияет на всасывание и фармакологическую активность железа.

Для всасывания ион железа должен восстановиться, т. е. перейти из трехвалентной степени окисления в двухвалентную. Восстановление начинается в желудке и продолжается в тонком кишечнике. Ионизация железа в желудке осуществляется под действием соляной кислоты при  $pH = 5$ . При понижении кислотности всасывание железа из продуктов питания может уменьшиться. Восстанавливающие агенты, такие, как аскорбиновая кислота, сукцинат, SH-группы аминокислот (цистеин) и белков, присутствующие в пище, превращают окисное железо в закисное, двухвалентное, способствуя его абсорбции. Стимулируют всасывание также кислота янтарная, кислота пировиноградная, соли меди, марганца, фруктозы. Всасывание железа из пищи животного происхождения в 2—4 раза выше, чем из растительной. При этом «мясной фактор» положительно влияет на всасывание негемового железа, в частности из растений. Содержание железа и аскорбиновой кислоты в различных продуктах представлено в таблице 2.19. Сульфатные соли железа и комплексы железа с аминокислотами способствуют максимальному всасыванию железа. Наибольшее влияние на всасывание железа оказывает серин. При дефиците пиридоксина всасывание железа также повышается несмотря на повышение его уровня в плазме.

Аскорбиновая кислота, в частности, образует с железом специальный комплекс, растворимый в щелочной среде тонкой кишки. Считают, что положительное влияние мяса на всасывание негемового железа обусловлено образованием в процес-

се пищеварения мяса специальных транспортных систем для усвоения железа, а также связывания полостных факторов, замедляющих его всасывание.

К факторам, уменьшающим всасывание железа, относятся фосфаты, оксалаты, таннин, фитаты. Диета при латентном дефиците железа и железодефицитной анемии должна включать также медь, марганец, цинк и кобальт. Медь входит в состав цитохромоксидазы и дифенолоксидазы, стимулирует синтез гемоглобина, переход ретикулоцитов в эритроциты. Марганец также влияет на синтез гемоглобина, стимулирует окислительные процессы в организме. Цинк способствует об-

ТАБЛИЦА 2.19 — Содержание (в мг на 100 г продукта) железа и аскорбиновой кислоты (Столмакова, Мартинюк, 1991)

№ п/п	Продукты	Железо	Аскорбиновая кислота
1	Шиповник сушеный	25,0	1100
2	Морская капуста	16,0	2,0
3	Соя	15,0	—
4	Моллюск рапана	11,0	—
5	Горох лущеный	7,0	—
6	Черника	7,0	—
7	Гречневая крупа	6,7	—
8	Фасоль	5,9	—
9	Хлеб ржано-пшеничный	4,5	—
10	Краб камчатский (мясо)	4,3	—
11	Хлеб ржаной	4,2	—
12	Сельдь	3,5	—
13	Шпинат	3,5	43,0
14	Сухари дорожные	3,3	—
15	Мясо кролика	3,3	0,8
16	Мясо говяжье	2,9	Следы
17	Телятина	2,9	Следы
18	Яйца куриные	2,5	—
19	Гуси	2,4	Следы
20	Салака	2,4	1,3
21	Яблоки	2,2	165,0
22	Лещ	2,1	43,0
23	Щавель	2,0	43,0
24	Боярышник черноплодный	2,0	70,0
25	Петрушка (зелень)	1,9	15,0
26	Капуста	1,3	120,0
27	Малина	1,2	25,0
28	Земляника лесная	1,2	60,0
29	Смородина черная	1,3	200,0
30	Лимоны	0,6	40,0
31	Грейпфруты	0,5	45,0
32	Апельсины	0,3	60,0
33	Мандарины	0,1	38,0



разованию гемоглобина и эритроцитов, кобальт входит в состав цианокобаламина, повышает всасывание железа в кишечнике.

Антациды (кальция карбонат, аммония и магнeзии гидроксид) уменьшают всасывание железа, возможно, нейтрализуя кислотность желудочного сока. Всасывание железа уменьшается при использовании его препаратов во время или сразу после принятия пищи. Уменьшается всасывание железа при частичной гастрэктомии и массивных резекциях кишечника, кахексии, инфекционных заболеваниях.

Секрет поджелудочной железы оказывает ингибирующее действие на всасывание железа, при хронических панкреатитах и циррозе печени этот процесс значительно усиливается. Панкреатин сдерживает чрезмерное всасывание железа.

Всасывание железа зависит как от формы железа, так и от абсолютного его количества и осуществляется путем активного транспорта или пассивной абсорбции. Активный транспорт осуществляется с участием ферментных механизмов или переносчиков (рис. 2.13). Железо, всосавшееся в закисной форме, в ворсинках тонкого кишечника переходит в фосфат оксида железа.

Этот комплекс соединяется с апоферритином в ворсинках эпителия с образованием ферритина. Всасывание железа зависит от количества апоферритина: если он полностью насыщен и превращен в ферритин, всасывание прекращается.

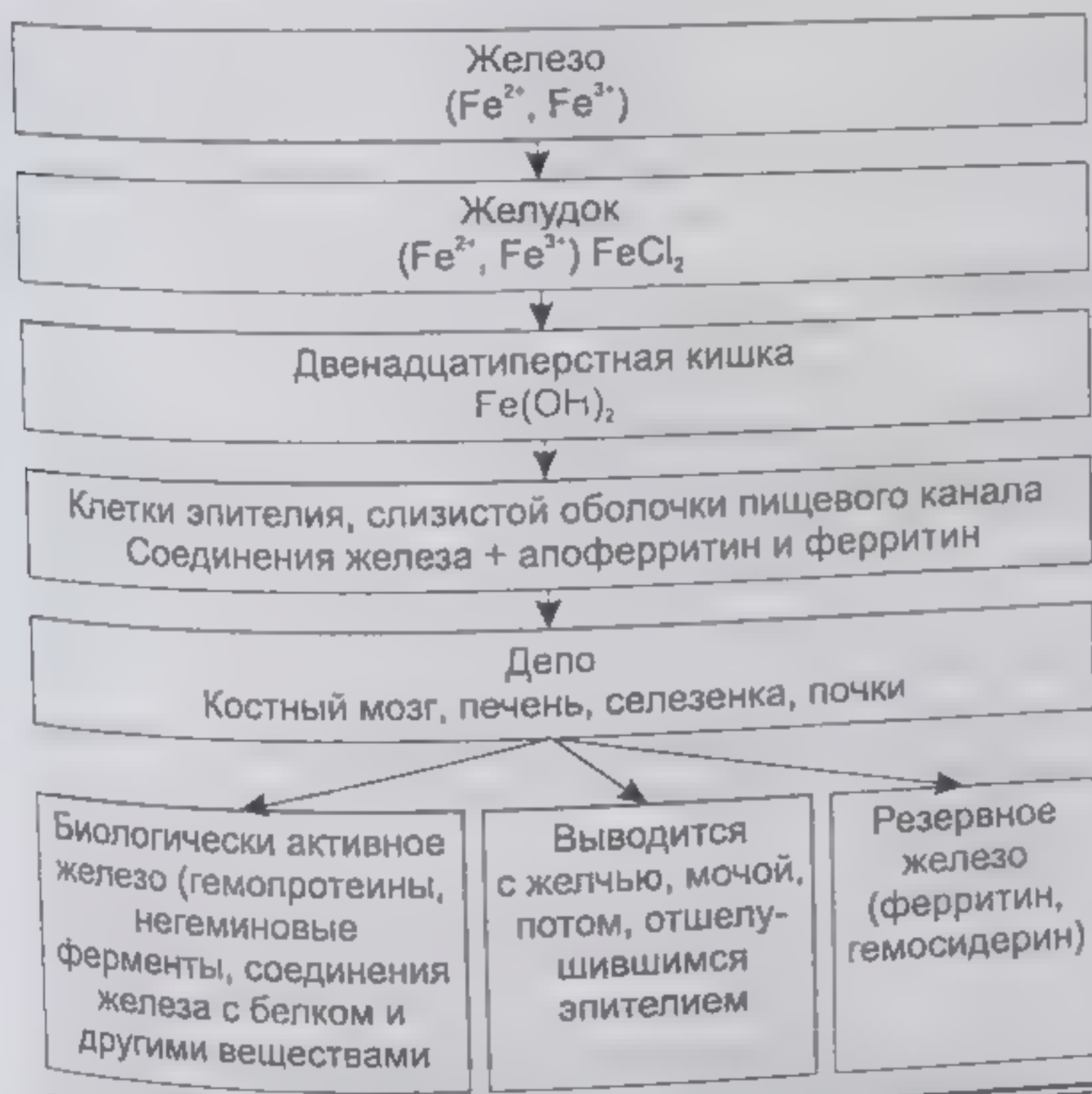


РИСУНОК 2.13 — Фармакокинетика железа

Пассивная абсорбция состоит из диффузии железа через кишечные ворсинки, возможна также в комплексе с такими аминокислотами, как глицин и серин. Этот процесс происходит преимущественно при поступлении железа в дозах, превышающих его содержание в продуктах питания.

После всасывания железо циркулирует в крови в связанном состоянии с  $\beta$ -глобулином (трансферрином). В норме уровень железа в плазме колеблется в пределах  $66-146 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$  и зависит от дефицита железа, который сопровождается снижением его уровня в сыворотке и повышением возможности связывать железо.

Ежедневные потери железа у человека составляют 35 мг, основная часть этого количества (21 мг) приходится на нормальный процесс разрушения эритроцитов. Железо, выделяющееся из разрушенных красных кровяных клеток крови, опять утилизируется. Злокачественные новообразования, инфекции, воспаление и уремия уменьшают утилизацию железа.

Около 30 % общего содержания железа в организме находится в депо. Это количество жизненно необходимо, поскольку железодефицитная анемия не проявляется до тех пор, пока полностью не используется депонированное железо. Оно депонируется в форме ферритина и гемосидерина в костном мозге, печени, селезенке и других местах, где доминируют элементы ретикулоэндотелиальных структур. Как ферритин, так и гемосидерин могут быть источником железа в синтезе гема при дефиците железа.

В течение суток из организма экскретируется 0,51 г железа, оно теряется также с десквамирующими элементами кожи и выпадающими волосами. Экскреция железа с мочой составляет  $0,1 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ , но она увеличивается при протеинурии и перенасыщении железом.

Лечение железодефицитных анемий следует начинать только после установления диагноза и выяснения причин, вызвавших заболевание.

Железосодержащие препараты имеют в своем составе соли двухвалентного ( $\text{Fe}^{2+}$ ) и трехвалентного ( $\text{Fe}^{3+}$ ) железа. Соединения  $\text{Fe}^{2+}$  характеризуют свойства слабого восстановителя, а соединения  $\text{Fe}^{3+}$  — слабого окислителя.

По химическому строению соединения железа условно подразделяют на две группы:

а) простые, легко ионизирующие соли — ферроцены, или металлоорганические хелатные соединения;

б) сложные — полинуклеарные гидроксильные соединения — комплексы.



Препараты простых солей железа применяют только перорально, а хелатные соединения и полинуклеарные гидроксильные комплексы — внутримышечно и внутривенно. В лечении железодефицитных анемий лучше использовать соли двухвалентного железа с хорошей биодоступностью. Преимущество отдается препаратам с высоким содержанием железа и добавками, содержащими аскорбиновую, янтарную, фумаровую кислоты, аминокислоты, мукопротеазу и др. (табл. 2.20).

Такие препараты, применяемые внутрь, имеют определенные преимущества, а именно:

- разнообразие лекарственных форм — таблетки, драже, капсулы, капли, эликсиры, удобные для всех возрастных категорий больных;
- рационально подобранный состав лекарственной формы обеспечивает возможность увеличения биологической доступности железа;
- наличие в составе препаратов витаминов, органических кислот, ферментов способствует уменьшению побочных эффектов железа и улучшению его всасывания;
- пероральный путь введения — это естественный путь поступления железа в организм.

ТАБЛИЦА 2 20 — Состав, форма выпуска и дозы некоторых железосодержащих препаратов

Название	Состав	Форма и общее содержание
<i>Монокомпонентные препараты</i>		
Ферро-градумент	Железа сульфат	Таблетки
Ферронал	Железа глюконат	Таблетки по 300 мг
Хеферол	Железа фумарат	Капсулы по 350 мг
Железное вино	Железа сахарат	Раствор 200 мл
Гемофер	Железа хлорид	Раствор 10 мл
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроксида железа	Таблетки Сироп 150 мл
<i>Комбинированные препараты</i>		
Актиферрин	Железа сульфат, D,L-серин, глюкоза, фруктоза	Сироп
Ферроплекс	Железа сульфат, кислота аскорбиновая	Таблетки по 50 мг
Тардиферон-ретард	Железа сульфат, кислота аскорбиновая, мукопротеаза	Драже
Макрофер	Железа глюконат, кислота фолиевая	Шипучие таблетки по 625 мг
Фенюльс	Железа сульфат, кислота аскорбиновая, никотинамид, витамины группы В	Капсулы
Ировит	Сульфат железа, кислота аскорбиновая, кислота фолиевая, цианокобаламин, лизина моногидрохлорид	Капсулы по 300 мг
Ферумаксин	Железа сульфат, кислота аскорбиновая	Сироп 126 мл
Гемоферон	Железа аммонийный цитрат, кислота фолиевая, цианокобаламин	Раствор 200 мл
ГлобIRON	Железа фумарат, цианокобаламин, кислота фолиевая, пиридоксин	Капсулы
Феррофол	Железа сульфат, кислота аскорбиновая, кислота фолиевая	Таблетки
Феростат	Комплекс железа с карбоксиметилцеллюлозой	Таблетки
Ферролмаиген	Железа сульфат, альбумин черный, кислота аскорбиновая, пиридоксина гидрохлорид, кислота фолиевая	Плитка 50 г
Феррамин	Железа аскорбинат, рибофлавин, никотинамид, кислота фолиевая, цианокобаламин	Таблетки
<i>Для парентерального введения</i>		
Фербитол	Хелатные соединения железа	Ампулы по 1 мл для внутривенного вливания
Ферлецит	Хелатные соединения железа, натрий — глюконатный комплекс	То же
Ферковен	Полинуклеарные гидроксильные комплексы железа, железа сахарат, кобальта глюконат	» »
Жектофер	Полинуклеарные гидроксильные комплексы железа, сорбитол, кислота лимонная	Ампулы по 2 мл для внутримышечного вливания
Феррум-лек	Полинуклеарные гидроксильные комплексы железа, полимальтозные комплексы	Ампулы по 2 мл для внутривенного вливания
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроксида железа	Ампулы по 5 мл для внутривенного вливания Ампулы по 2 мл (50 мг·мл <sup>-1</sup> )



Для лучшего всасывания железа необходимо достаточное количество свободной соляной кислоты для растворения и диссоциации в применяемых препаратах, т. е. для растворения солей железа и перевода в диссоциированную форму, а также для восстановления ионов  $\text{Fe}^{3+}$  в  $\text{Fe}^{2+}$ , которое лучше усваивается. Поэтому при недостаточной секреторной функции желудка препараты железа следует использовать вместе с желудочным соком или разведенной соляной кислотой. Белки слизистой оболочки желудка и кишечника образуют с железом комплексы, что способствует его всасыванию.

Препараты группы ферроценов имеют ограниченное применение, поскольку, несмотря на хорошее усвоение, они обладают свойством депонироваться в жировой ткани, что нежелательно. Хелатные соединения железа малотоксичны, но у них короткий период полувыведения, а полинуклеарные гидроксильные комплексы железа нельзя применять внутрь, их назначают только внутримышечно или внутривенно.

Для определения ориентировочной курсовой дозы препаратов железа для парентерального введения предложено ряд формул. Однократное парентеральное введение препарата не должно превышать 100 мг элементарного металла в связи с невозможностью его полного усвоения.

При внутривенном введении препаратов железа микроэлемент только через 12—24 ч начинает поступать в эритроциты. Активность всасывания железа при внутримышечном введении зависит от комплекса железа с другими компонентами. Например, в первые сутки всасывается только 50 мг комплекса железа с декстрином, остальное — в последующее время. При передозировке железо начинает откладываться во внутренних органах, что приводит к развитию гемосидероза.

При назначении препаратов внутрь нужно придерживаться необходимого режима дозирования: в организм должно поступить не менее 20—30 мг  $\text{Fe}^{2+}$  в сутки. Примерно 30 % находится в депо — ферритин, гемосидерин. Это может обеспечить доза 100 мг в пересчете на  $\text{Fe}^{2+}$ . Если пациент хорошо переносит препарат, дозу увеличивают. Максимальная суточная доза составляет 300—400 мг (больше не всасывается). Суточную дозу делят на 3—4 приема, а если железо плохо переносится — на 6—8 приемов.

Первые признаки положительного действия препаратов железа при пероральном лечении гипохромной анемии появляются через несколько дней в виде ретикулоцитоза. Через 2—4 нед

наблюдается увеличение гемоглобина в крови на  $1 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  в сутки

Лечение длительное, иногда 2—3, а нередко и 4—6 мес. Длительность лечения ЖДА этими препаратами определяется показателями нормализации периферической крови и содержанием сывороточного железа. Если нормализация состава периферической крови наступает в течение 1—2 мес (т. е. содержание гемоглобина у мужчин достигает  $140\text{--}180 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ , у женщин —  $120\text{--}140 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ ), лечение продолжают еще 1 мес, но уже в меньших дозах — 60—80 мг элементарного железа в сутки.

При длительном кровотоке применяют поддерживающую терапию по 20—40 мг элементарного железа ежедневно в течение недели; после каждого 3—4-недельного перерыва — повторно в течение недели.

Среди препаратов для принятия внутрь раньше широко использовали железа лактат, железа сульфат, железо восстановленное. В настоящее время их применяют редко в связи с наличием отрицательных свойств. Преимущество отдается феррамиду, ферроцерону и комбинированным препаратам, содержащим железа сульфат.

**Феррамид** — комплексное соединение железа с никотинамидом применяют при постгеморрагической анемии и ЖДА любого генеза (по 100 мг 3 раза в день в течение 3—4 нед).

**Ферроцерон** — натриевая соль ортокарбоксибензолферроцерона, назначается по 300 мг 2 раза в сутки после еды при ЖДА любого генеза. Препарат хорошо переносится.

**Феррокаль** — таблетки, содержащие железа сульфат (200 мг), кальция фруктозодифосфат (100 мг) и церебралеситин (200 мг). Применяют при лечении ЖДА, общем упадке сил после инфекционных заболеваний, операционных вмешательствах (2—6 табл. 3 раза в день после еды).

**Конферрон** — капсулы, содержащие 250 мг сульфата железа и 35 мг диоксидсульфосукцината натрия, обладающего определенной поверхностной активностью и обеспечивающего хорошее всасывание железа и увеличение терапевтического эффекта при получении 1—2 капсул 3 раза в день после принятия пищи.

Инъекционные препараты железа применяют после обширных резекций тонкой кишки, при нарушении всасывания в кишечнике, когда необходимо ускорить этот процесс, например, перед оперативным вмешательством, а также при хронических кровопотерях, когда потеря железа превышает пероральное поступление.



**Ранферрон** — активный комбинированный препарат, содержащий в 1 капсуле железа фумарат (305 мг), фолиевую кислоту (0,75 мг), витамин B<sub>12</sub> (5 мкг), аскорбиновую кислоту (75 мг) и цинка сульфат (5 мг).

Препарат успешно используется при разного рода железодефицитных и фолиеводефицитных анемиях по 1 капсуле 2—3 раза в сутки или по 3—4 ч. ложки эликсира в сутки.

**Фербитол** — водный раствор железосорбитолового комплекса, содержащего около 50 % железа, применяют при ЖДА различной этиологии ежедневно по 2 мл (внутримышечно!) в течение 15—30 дней. Переносится препарат хорошо, только в отдельных случаях возможна тошнота. Противопоказан при гемохроматозе, нарушениях функций печени и при остром нефрите.

**Ферковен** — комбинированный препарат для внутривенного введения. Содержит железа сахарат, кобальта глюконат и раствор углеводов. Наличие кобальта способствует активации эритропоэза. Вводят в вену очень медленно: в первые 2 дня по 2 мл, потом по 5 мл. После ликвидации дефицита железа в организме лечение гипохромной анемии продолжают препаратами для перорального применения. После первых инъекций ферковена, как и при передозировке, возможны гиперемия лица и шеи, чувство стеснения за грудиной, боль в пояснице. Эти проявления исчезают после введения под кожу анальгетика и атропина сульфата (0,5 мл 0,1 %-го раствора).

**Феррум-лек** — препарат для внутривенного и внутримышечного введения. Для внутримышечных инъекций он содержит трехосновное железо в комплексе с мальтозой, для внутривенных — железа сахарат. Внутримышечно вводят по 4 мл через день, а внутривенно — в 1-й день 2,5 мл (содержимое 0,5 ампулы), на 2-й — 5 мл, на 3-й день — 10 мл, потом по 10 мл 2 раза в неделю. Разводят изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:2.

Появление через несколько дней ретикулоцитоза свидетельствует о положительном действии препаратов железа. Через 2—4 нед отмечается увеличение гемоглобина в крови на 1 г/л в сутки.

Длительность лечения ЖДА этими препаратами определяется показателями нормализации периферической крови и содержания сывороточного железа. В Украине применяют также актиферин, тарунгрерон.

**Побочные эффекты.** После приема внутрь могут возникать тошнота, рвота, снижение аппетита. Это объясняется способностью препаратов

железа легко диссоциировать с образованием свободных ионов железа, которые могут денатурировать белки микроворсинок слизистой оболочки пищеварительного тракта с развитием раздражения и воспаления. Железо может вызывать запор вследствие связывания сероводорода в кишечнике. Возможна и диарея, когда при взаимодействии железа с сероводородом образуется серное железо — соединение, которое раздражает стенку кишки. Иногда появляются металлический привкус во рту, темное окрашивание кала, темная кайма на зубах или потемнение их вследствие связывания с сероводородом. При длительном применении возможно развитие инсомии, тахикардии, высыпаний на коже. При парентеральном введении препаратов железа может возникать боль в месте инъекции, в пояснице, сдавливание в груди, аллергические реакции — крапивница, лихорадка, артралгия, иногда анафилактический шок, коллапс.

Препараты двухвалентного железа могут повреждать мембранные структуры, способствовать освобождению и активации биологически активных веществ, микросомальных ферментов в связи с их прооксидантными свойствами и способностью инициировать свободнорадикальные реакции, приводить к повреждению органов и тканей. Поэтому для предупреждения таких осложнений в состав некоторых препаратов вводят вещества с антиоксидантным действием и стимуляторы абсорбции железа.

В последнее время появились препараты, содержащие железо в микродиализных гранулах или специфические матрицы, что способствует постепенному освобождению железа из препарата, обеспечивает хорошее всасывание и усвоение (например, ферро-градумент).

При остром отравлении препаратами железа используют специфический антидот — дефероксамин, который выпускают в ампулах по 0,5 г сухого препарата. Для связывания невсосавшегося железа его применяют внутрь — 5—10 г (содержимое 10—20 ампул); для внутримышечного введения используют 10 %-й раствор, растворив содержимое ампулы в 45 мл воды для инъекций. Внутримышечно препарат вводят из расчета 60—80 мг на 1 кг массы тела.

Для лечения гипохромных анемий кроме железосодержащих препаратов используют также кобальтосодержащие средства, в частности, коамид. Они также стимулируют кроветворение, способствуют усвоению железа организмом, синтезу гемоглобина и пр.



**Коамид** — комплексное соединение кобальта и никотинамида, может использоваться с препаратами железа. Легко абсорбируется, содержится в костном мозге, печени, почках, в белках плазмы крови, эритроцитах. Выводится почками, а также с содержимым кишечника.

**Фармакодинамика.** Способствует усвоению железа и его подключению к метаболическим процессам. Стимулируя выработку эритропоэтина, активирует эритропоэз. Повышает синтез аминокислот, активность сукцинатдегидрогеназы, пиритоксина, увеличивает содержание в тканях РНК и ДНК.

Вводят подкожно 1 мл 1 %-го раствора 1 раз в сутки, можно применять порошок внутрь по 100 мг 3 раза в сутки.

**Побочные эффекты:** изредка — тошнота, головокружение.

При лечении гипохромных анемий назначают ряд витаминов и тяжелых металлов.

**Аскорбиновая кислота** (ее включают в ряд препаратов железа) образует комплексы с железом, хорошо усваивающиеся в кишечнике. Восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное, чем также способствует его усвоению и препятствует раздражению слизистой оболочки кишечника.

**Витамин Е** активирует синтез гема, тормозит пероксидное окисление липидов клеточных мембран эритроцитов, предотвращая клеточный гемолиз и продлевая период существования.

**Пиридоксин** может нормализовать кроветворение у больных с сидеробластной анемией (врожденной и приобретенной). У таких больных нарушается синтез гемоглобина и обнаруживается накопление железа в перинуклеарных митохондриях эритроидных клеток.

**Рибофлавин** косвенно способствует синтезу гемоглобина, чем тоже увеличивает образование гемоглобина.

**Меди сульфат** назначают при ее дефиците, наблюдаемом у плохо питающихся детей раннего возраста. Медь способствует всасыванию железа в кишечнике и включению железа в гемоглобин, являясь составной частью гемостимулина.

В последние десятилетия клиницисты все чаще встречаются с анемией, возникающей при хронической почечной недостаточности (ХПН), применении высоких доз цитостатиков и в терминальной стадии злокачественных опухолей, которая не поддается традиционным методам лечения (препараты железа, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота). Вместе с тем количество случаев такого вида анемии прогрессивно растет в связи с дра-

матическим увеличением заболеваемости сахарным диабетом, одним из осложнений которого является ХПН, онкологическими заболеваниями и расширением применения высокодозовой химиотерапии для их лечения. Результаты исследований свидетельствуют, что такой вид анемии обусловлен недостатком в организме цитокина эритропоэтина (ЭПО). Благодаря развитию ДНК-технологии стало возможным производить синтетические рекомбинантные препараты ЭПО.

История использования рекомбинантного эритропоэтина человека началась в 1977 г., когда впервые в очищенном виде он был выделен из мочи человека. В 1983 г. сотрудниками компании "Amgen" впервые был получен рекомбинантный препарат ЭПО путем внедрения человеческого гена ЭПО в овариальные клетки китайских хомячков. В 1985 г. рекомбинантный человеческий ЭПО (эпоэтин-α) впервые был назначен с лечебной целью больному и получен хороший терапевтический эффект. С 1987 г. в Европе впервые стал доступен рекомбинантный ЭПО. Именно с этого года и началось применение ЭПО в спорте. За период 1987—1990 г. отмечено несколько смертельных случаев среди голландских и бельгийских велосипедистов, которые связывают с использованием ЭПО. В 1988 г. Международная федерация лыжного спорта включает ЭПО в список допинговых средств, а в 1989 г. Food and Drug Administration, государственный орган США, контролирующий производство и распространение лекарств в стране, разрешает производство рекомбинантного ЭПО. В 1990 г. применение ЭПО было запрещено МОК. В 1993—1994 г. ИААФ внедряет процедуру забора крови на восьми соревнованиях розыгрыша Кубка мира, в 1997 г. Международный союз велосипедистов и Международная федерация лыжного спорта утверждают процедуру выборочного тестирования по крови перед началом соревнования, установив предельно допустимые уровни гематокрита и гемоглобина. Хотя превышение установленных показателей не является основанием для дисквалификации, однако проведение этой процедуры направлено на защиту организма спортсмена от возникновения возможных осложнений, связанных с повышенным содержанием гемоглобина и повышенным гематокритом. В 1998 г. разоблачение случаев использования ЭПО на велогонке "Тур де Франс" было широко освещено средствами массовой информации. В 1999 г. были интенсифицированы исследования по разработке надежного метода обнаружения ЭПО к Играм Олимпиады в Сиднее.



Эндогенно образуемый ЭПО представляет собой гликолизированный гликопротеин. Молекула ЭПО состоит из 60 % аминокислот и 40 % углеводов. ЭПО принадлежит к семейству цитокинов, т. е. гормоноподобных иммуномодуляторов, играющих роль межклеточных медиаторов при иммунном ответе и многих других физиологических и патологических реакциях. В организме человека ЭПО образуется преимущественно в почках, в основном в перитубулярных интерстициальных фибробластах коры, отчасти в печени (только 10—15 % общей продукции). ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме млекопитающих, первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. Основная особенность ЭПО — контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда в костном мозге. Регуляция эритропоэза — сложный механизм, в котором кроме ЭПО участвуют и другие ростовые факторы. Так, в норме он вместе с интерлейкинами 1, 3, 4 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором стимулирует дифференцировку прогениторных клеток для эритроцитарной колониформирующей единицы. Высокие концентрации эритропоэтина могут непосредственно влиять на нормобласты и способствовать раннему выходу ретикулоцитов в кровь.

Другая важная особенность ЭПО — это свойство предотвращать апоптоз эритроидных клеток-предшественников на поздних стадиях развития путем торможения их фагоцитоза макрофагами.

Среди препаратов ЭПО в медицинской практике наиболее широко используют Эпоэтин- $\alpha$  (эпоген, рекормон) при анемиях, обусловленных ХПН, ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, СПИДом, при анемии у недоношенных новорожденных. ЭПО часто сочетают с препаратами железа, иначе возникает его недостаток из-за быстрого расходования на синтез гемоглобина во вновь образовавшихся эритроцитах, и эффективность ЭПО резко снижается. Для увеличения терапевтического эффекта рекомендуют назначать его одновременно не только с препаратами железа, но и с фолиевой кислотой, цианокобаламином и пиридоксином.

**Побочные эффекты:** возможны головная боль, артралгия, гиперкалиемия, аплазия костного мозга.

Эффект развивается через 1—2 нед, нормализация кроветворения — через 8—12 нед. Если не ликвидировать ХПН, эффект ЭПО через 3 нед после отмены препарата исчезает.

Больным мегалобластной  $B_{12}$ -дефицитной анемией назначают цианокобаламин (вит.  $B_{12}$ ). Такая анемия характеризуется угнетением процессов синтеза гемоглобина и образованием эритроцитов мегалобластического типа. Несмотря на возрастание содержания гемоглобина в каждом эритроците, общее количество его в крови снижается в связи с уменьшением количества эритроцитов.

**Цианокобаламин** — это кристаллический порошок рубиново-красного цвета, сложная структура, включающая атом кобальта. В природе он синтезируется сине-зелеными водорослями, бактериями, актиномицетами, в организме человека и животных вырабатывается микрофлорой кишечника. Поступает в организм с продуктами животного происхождения (печень, яйца, молочные продукты). Суточная потребность составляет 2 мкг.

**Фармакокинетика.** Всасывание витамина  $B_{12}$  возможно только при наличии в желудке гастромукопротеина — внутреннего фактора Кастла, который секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка. В комплексе с гастромукопротеином витамин  $B_{12}$  достигает дистальных отделов слепой кишки, где ресорбируется через высокоспецифический рецепторно-транспортный механизм. В кровь цианокобаламин поступает в свободном состоянии и до 93 % его соединяется с глобулином. Из крови он переходит в печень, где превращается в активную форму — кобамамид, который входит в состав многих ферментов. Незначительная часть его поступает в различные ткани и лейкоциты. Из печени он проникает в кишечник и снова всасывается. Активность всасывания зависит от структуры и функции слизистой, которая поддерживается фолиевой кислотой. Резерв цианокобаламина и его кофермента в печени достаточен для того, чтобы удовлетворить потребность в нем в течение 2—3 лет.

При парентеральном введении витамина более 50 % его выводится почками и только 6—7 % через кишечник, после перорального приема почками выделяется 1—2 %, тогда как большая часть оказывается в кале.

**Фармакодинамика.** Мегалобластическая анемия характеризуется течением гемопоэза по мегалобластическому типу (эритробласт — гиперхромный мегалобласт — мегалоцит), дегенеративными изменениями в нервной системе (головной и спинной мозг, периферические нервы), изменениями эпителиальной ткани, особен-



но ЖКТ. Цианокобаламин стимулирует переход мегалобластического типа кроветворения в нормобластический, снижает процессы гемолиза эритроцитов. Эритропоэтический эффект цианокобаламина обусловлен влиянием на процессы обмена. Совместно с фолиевой кислотой он принимает участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, вследствие чего усиливается синтез нуклеиновых кислот, далее активизируется синтез метионина — белка, донора мобильных метильных групп для образования холина, креатина, нуклеиновых кислот, необходимых для гемопоеза. Цианокобаламин принимает участие в обмене жиров, в частности, в синтезе миелина и других липопротеинов, а также в углеводном обмене, способствует активному накоплению этиловых соединений, положительно влияет на функцию печени, нервной системы, обладает иммуномодулирующим воздействием и др.

**Показания к применению:** злокачественная мегалобластная анемия (авитаминоз  $B_{12}$ ), другие формы анемии — гипохромная (в сочетании с фолиевой кислотой), гипопластическая, лучевая болезнь, трофические и воспалительные заболевания центральной и периферической нервной системы (полиневриты), резекция тонкого кишечника, длительные кишечные инфекции, заболевания желудка и кишечника с нарушением всасывания, реконвалесценция после тяжелых истощающих заболеваний.

Цель лечения мегалобластной анемии цианокобаламином состоит не только в нормализации картины крови и ликвидации клинических проявлений заболевания, но и в максимальном восполнении депо этого витамина. Для этого цианокобаламин сначала вводят внутримышечно по 100—1000 мкг ежедневно или через день в течение 1—2 нед (период насыщения), затем проводят поддерживающую терапию: препарат в тех же дозах вводят один раз в месяц в течение всей жизни. Положительный результат такого лечения отмечается уже через 2—3 сут в виде ретикулоцитоза, полная нормализация кроветворения наблюдается в конце 1—2-го месяца лечения.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, повышенная возбудимость, тахикардия, боль в области сердца, липидная инфильтрация печени.

Существует также фолиеводефицитная или макроцитарная анемия, развивающаяся при увеличении потребности организма в фолиевой кислоте, например, повышенные физические нагрузки в спорте, беременность. Макроцитарная анемия характеризуется появлением в крови больших

эритроцитов (макроцитов), богатых гемоглобином, но общее количество их резко уменьшено. Эффективным средством лечения этого заболевания является фолиевая кислота.

**Фолиевая кислота** (вит.  $B_9$ ) содержится в листьях растений, печени, грибах. Впервые она была выделена в 1941 г., химическое строение установлено в 1945 г. Молекулу составляют птеридин, парааминобензойная и глютаминовая кислоты. В пищевых продуктах содержится в конъюгированной форме (полиглутамат). Во многих тканях имеется фермент, расщепляющий конъюгаты фолиевой кислоты. Суточная потребность человека — 50 мкг фолиевой кислоты или 400 мкг полиглутамата. Запасы фолиевой кислоты в организме достаточны для жизнедеятельности в течение нескольких месяцев. Провоцируют возникновение дефицита фолиевой кислоты некоторые противосудорожные средства (дифенин), оральные контрацептивы, изониазид и др., нарушая ее абсорбцию в ЖКТ. Дефицит фолиевой кислоты проявляется в виде макроцитарной анемии.

**Фармакокинетика.** Фолиевая кислота из пищевых продуктов свободно и полностью всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника (около 50—200 мкг·сут<sup>-1</sup>). Содержание в крови через 36 ч составляет 92—98 %. Почти 87 % содержится в эритроцитах, остальное — в плазме крови. Из крови поступает в печень, где депонируется и превращается в активные формы. Около 50 % препарата выделяется почками, остальное — кишечником.

**Фармакодинамика.** В организме фолиевая кислота под влиянием фолатредуктазы превращается в тетрагидрофолиевую кислоту, ее активную форму, которая принимает участие в синтезе пуриновых оснований, необходимых для образования РНК и ДНК, метионина, серина, играющего существенную роль в кроветворении. Благодаря участию в нуклеиновом обмене, кислота фолиевая также стимулирует лейкопоез, обладает ранозаживляющим эффектом, оказывает положительное влияние на кроветворение. Характеризуется липотропными свойствами, снижает содержание жира в печени, регулирует обмен и содержание холина в плазме и печени.

**Показания к применению:** макроцитарная анемия, анемии и лейкопении, вызванные химическими соединениями и ионизирующим излучением, анемии, возникающие в связи с резекцией желудка, алиментарная макроцитарная анемия новорожденных. При мегалобластной анемии назначают с цианокобаламином. (Изолированное



ее применение при этой патологии приводит к нарастанию патологических изменений со стороны спинного мозга.)

Очень важным является профилактическое применение фолиевой кислоты за 1 мес до запланированной беременности и в I триместр беременности для предупреждения аномалий развития плода, в частности, дефектов нервной трубки (*spina bifida*).

В профилактических целях кислоту фолиевую назначают внутрь по 0,02—0,05 мг ежедневно, а в лечебных — 5 мг в сутки в течение 20—30 дней. Уже в первую неделю лечения наблюдается увеличение уровня гемоглобина в крови, полная коррекция анемии происходит в течение 1—2 мес.

Больным различными формами анемий, заболеваниями печени, атрофическим гастритом назначают препарат свежей печени большого рогатого скота, витогепат.

**Витогепат** — прозрачная жидкость желтого цвета, содержит цианокобаламин, кислоту фолиевую и другие биологически активные вещества. Вводят внутримышечно по 1—2 мл в день.

Гипопластическая и гемолитическая формы анемий тяжело поддаются лечению. Важно установить причину и устранить этиологический фактор. Из лекарственных средств используют цианокобаламин, кислоту фолиевую, аскорбиновую, никотиновую и другие витамины — тиамин, рибофлавин, пиридоксин. Применяют также переливание крови, пересадку костного мозга.

Для лечения больных анемией широко используют фитопрепараты. Растения и их препараты богаты разнообразными биологически активными веществами и микроэлементами, они повышают стойкость к неблагоприятным влияниям, общую активность организма и гемопозз.

Плоды земляники лесной содержат кислоты аскорбиновую и фолиевую, пектины, сахара, соли железа, кобальта, кальция, марганца, фосфора и др.

Смородина черная содержит кислоту аскорбиновую, рутин, тиамин, каротин, пектины, сахара, органические кислоты, калий, железо (почти 10 мг в 100 г) и др.

Названные плоды используют в натуральном виде, сиропах, компотах и др.

Плоды шиповника содержат кислоту аскорбиновую, рутин, рибофлавин, филохинон, токоферол, органические кислоты, пектины, сахара, флавоновые глюкозиды, соли железа, марганца, магния и др. Применяют преимущественно в виде настоя 1:20.

**Применение в практике спортивной подготовки.** В спорте, где физические нагрузки давно уже вышли за пределы, хотя бы отдаленно доступные просто физически развитому человеку, переоценить влияние состояния всей системы кровоснабжения на спортивный результат просто невозможно.

Повышение уровня гемоглобина на 10—30 % приводит к такому значительному приросту результатов и спортивной работоспособности, что может выступить в качестве основной причины победы. Безусловно, для повышения содержания гемоглобина наибольшее применение нашли разрешенные стимуляторы кроветворения (церулоплазмин), особенно в циклических видах спорта, ориентированных на общую и силовую выносливость. Вместе с тем ставшие популярными в последнее время методики предельного развития саркоплазматической и митохондриальной гипертрофии дают основания для использования этих групп препаратов в силовых видах спорта. Увеличение числа красных кровяных клеток при сохранении реологических свойств крови (т. е. текучести) приводит к увеличению снабжения тканей кислородом и питательными веществами, а также выраженной стимуляции обменных, в частности анаболических, процессов в организме спортсмена. Это дает почву для резкого роста спортивных результатов.

Препараты эритропоетина при лечении анемии у спортсменов вводятся подкожно, и начальная дозировка их составляет порядка 20 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю, либо 10 МЕ на 1 кг массы тела ежедневно. В случае недостаточной эффективности препарата каждые 4 нед доза может увеличиваться на 20 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю (60 МЕ на 1 кг в неделю). При внутривенном введении начальная дозировка составляет 40 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю, через 4 нед доза может быть удвоена. Независимо от способа введения максимальная дозировка не должна превышать 300 единиц на 1 кг массы тела в неделю. В дальнейшем поддерживающую дозу подбирают таким образом, чтобы гематокрит не превышал 45 %. При назначении препаратов эритропоетина необходимо учитывать, что крайне важно обеспечить организм адекватным количеством всех основных питательных веществ (макронутриентов), а также витаминов, минералов, особенно железа, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты.

При несанкционированном применении ЭПО в спорте вследствие нарушения реологи-



ческих свойств крови и агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов активируется тромбообразование. В профессиональном велоспорте, где очень широко применяют препараты ЭПО, уровень гематокрита в 50 % и выше служит основанием для снятия участника со старта.

В профессиональном спорте препараты эритропоэтина часто применяют в сочетании со станозолоном, инсулином и гормоном роста, однако следует помнить о том, что препараты ЭПО отнесены к допинговым, поэтому следует воздержаться от их использования.

Кроме препаратов эритропоэтина для стимуляции кроветворения могут использоваться и другие, незапрещенные, лекарственные средства: различные препараты железа, витамина  $B_{12}$ , кислоты фолиевая, метилурацил, нуклеинат натрия, церулоплазмин. Вместе с тем эффективность их использования изучена недостаточно.

#### Ингибиторы эритропоэза

Данная группа лекарственных средств применяется для лечения эритреми (полицитемии). С этой целью используют имифос, радиоактивные изотопы фосфора ( $^{32}P$ ) и др. Эти препараты угнетают кроветворную функцию костного мозга, что приводит к уменьшению количества эритроцитов в крови, устранению клинических проявлений заболевания.

#### Стимуляторы лейкопоэза

Известно, что лейкоциты выполняют в организме защитную функцию, они поглощают высокомолекулярные вещества, которые проникли во внутреннюю среду — белки, токсины, а также умершие клетки, минеральные частички.

Нарушения лейкопоэза, сопровождающиеся уменьшением количества лейкоцитов, могут возникать вследствие токсического воздействия на костный мозг больших доз ядовитых и лекарственных веществ (бензол, арсен, противоопухолевые средства, производные пиразолона и др.), ионизирующего излучения и пр. Лейкопения может развиваться при лечении сульфаниламидными препаратами, левомецетином, производными фенотиазина, диакарбом, бутадиионом, тубазидом и др., вследствие лучевых поражений.

Агранулоцитоз связывают с нарушением синтеза нуклеиновых кислот и белка, необходимых для построения клеток. При заболеваниях, сопровождающихся лейкопенией (гранулоцитопенией), применяют стимуляторы лейкопоэза, т. е. препараты, ускоряющие продуцирование

лейкоцитов в костном мозге и восстанавливающие их нормальное количество в крови. К ним принадлежат производные пиримидина, дериваты нуклеиновых кислот. Первые исследования их влияния на процессы регенерации и лейкопоэза проведены М. В. Лазаревым и его учениками.

За последние годы для лечения заболеваний, сопровождающихся резкой лейкопенией, начали использовать препараты, являющиеся аналогами эндогенных миелоидных факторов роста, созданные с использованием метода генной инженерии.

Различают стимуляторы лейкопоэза при легких и тяжелых формах нарушений лейкопоэза.

При легких формах лейкопений применяют производные пиримидина — метилурацил (метацин) и пентоксил (превращающийся в организме в метилурацил). Оба препарата стимулируют синтез нуклеиновых кислот, белков, деление клеток, лейкопоэз, регенерацию тканей, например, у больных с ожогами, переломами костей, длительно не заживающими ранами, язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, повышают неспецифическую и специфическую резистентность организма. Однако во время инфекции их нельзя назначать, так как они могут быть утилизированы микроорганизмами, что будет способствовать делению последних и дальнейшему развитию инфекционного заболевания.

**Побочные эффекты:** прием этих препаратов может сопровождаться возникновением аллергических реакций в виде сыпей, головными болями, головокружением. При более тяжелых формах лейкопений, возникающих, например, при лечении больных цитостатиками и лучевой терапией, применяют синтетический препарат лейкоген и рекомбинантные или очищенные человеческие колониестимулирующие факторы.

**Лейкоген** — производное тиазолидиндекарбоновой кислоты, он стимулирует лейкопоэз при тяжелых его нарушениях, при агранулоцитозе, возникшем по разным причинам. Препарат противопоказан при лимфогранулематозе и лейкозах.

**Натрия нуклеинат** — натриевая соль нуклеиновой кислоты, полученная гидролизом дрожжей, стимулирует деятельность костного мозга, в частности лейкопоэз, ускоряет регенерацию, активизирует фагоцитарную активность макрофагов и факторов неспецифического иммунитета, функцию лимфоцитов и пр.



**Граноцит** (ленограстим) — рекомбинированный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, участвующий в продукции гранулоцитов, макрофагов, мегакариоцитов. Он индуцирует освобождение гранулоцитов из костного мозга, повышая их число в периферической крови, активирует фагоцитоз и цитотоксичность зрелых гранулоцитов.

Граноцит устраняет миелосупрессию у больных, получающих цитостатики, укорачивает длительность лейкопении, в результате чего у больного повышается неспецифическая резистентность, реже возникают (или не возникают совсем) вторичные инфекции.

Его начинают вводить на следующий день после окончания курса химиотерапии (до нее и во время этой терапии граноцит назначать нельзя) подкожно или внутривенно 1 раз в сутки, продолжительность лечения до 25 дней. Необходим контроль числа лейкоцитов в крови.

**Побочные эффекты:** лейкоцитоз, тромбоцитопения, иногда боли в мышцах и костях, боль в месте инъекции.

**Лейпоген** (филграстим) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека, высокоочищенный препарат. По механизму действия, показаниям к применению и нежелательным эффектам сходен с граноцитом. Его не рекомендуют назначать при тяжелых заболеваниях почек и печени.

**Лейкомакс** (молграмостин) — рекомбинированный гранулоцитарно-макрофагальный, колониестимулирующий фактор, увеличивает образование колоний и пролиферацию гранулоцитов, моноцитов, макрофагов, стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую функцию зрелых гранулоцитов в отношении бактерий и клеток злокачественных опухолей. Применяют при различных нейтропениях, апластической анемии, пересадке костного мозга, лейкопениях, связанных с инфекцией (СПИД). Вводят подкожно или внутривенно через 27 ч после окончания курса химиотерапии. Дозы и режим применения зависят от характера заболевания.

**Побочные эффекты:** нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, диарея, боли в животе), судороги, миалгии, головные боли, головокружения, парезы, спутанность сознания из-за повышения внутричерепного давления, нарушений мозгового кровообращения. Могут возникать нарушения функции сердечно-сосудистой системы, артериальная гипотензия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность, отек легких, повышение капилляр-

ной проницаемости, отеки, экссудативный перикардит. Возможны аллергические реакции в виде сыпей, зуда.

#### Средства для угнетения лейкопоэза

При лейкозах используют противобластомные средства — меркаптотурин, метотрексат, миелосан, хлорбутин, винбластин, винкристин и др.

#### Формы выпуска препаратов

**Ferri sulfas** — порошок в хорошо закупоренных банках

**Ferramidum** — таблетки по 0,1 г

**Ferroceronum** — таблетки по 0,1 и 0,3 г

**Ferrocolum** — комбинированные таблетки

**Ferroplex** — комбинированные драже

**Ferbitolum** — герметически закрытые флаконы по 2 мл

**Fercovenum** — ампулы по 5 и 10 мл

**Ferrum Lek** — ампулы по 2 мл (для внутримышечных инъекций) и ампулы по 5 мл (для внутривенных инъекций)

**Erythropoetinum** — флаконы

**Coamidum** — ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

**Cyanocobalaminum** — ампулы по 1 и 2 мл 0,003; 0,01; 0,02 %-го и 0,05 %-го раствора

**Acidum folicum** — таблетки по 0,001 и 0,002 г

**Natrii nucleinas** — порошок по 100 г во флаконах темного стекла

**Pentoxylum** — таблетки по 0,025 и 0,2 г

**Methyluracilum** — таблетки по 0,5 г; суппозитории ректальные по 0,5 г; 10 %-я мазь

**Leucogenum** — таблетки по 0,02 г

**Molgramostimum** — лиофилизированный порошок по 50, 150, 300, 400, 500 и 700 мкг во флаконах

**Filgrastimum** — порошок по 0,3 и 0,48 мг во флаконах

#### Средства, влияющие на свертывание крови

Нормальное состояние гемостаза обеспечивается четырьмя системами: свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической и кининовой. Процессы свертывания крови, противодействия свертыванию и растворения тромбов находятся в состоянии динамического равновесия, нарушение которого обуславливает или геморрагию или тромбофилию. При нарушении целостности кровеносных сосудов немедленно срабатывает процесс образования тромба. Он начинается со спазма сосудов и агрегации тромбоцитов в месте повреждения. Соединяясь между собой, тромбоциты образуют тромбоцитарную "пробку". Естественным фактором, вызывающим спазм сосудов и агрегацию тромбоцитов, является тромбоксан



$A_2$ , который синтезируется в этих клетках. Однако тромбоцитарная "пробка" ненадежно перекрывает поврежденные сосуды, она должна укрепиться нитками фибрина, образующимися в связи с повышением свертывания крови. Механизм стимулирующего действия тромбоксана  $A_2$  на агрегацию тромбоцитов довольно сложный.

В регуляции активности тромбоцитов участвуют биологически активные вещества; одни способствуют агрегации, другие препятствуют ей. Различают "сильные" (тромбин, коллаген, простагландины — эндопероксиды, тромбоксан  $A_2$ , ФАТ) и "слабые" (аденозиндифосфат — АДФ, адреналин, вазопрессин, серотонин) агреганты. Антиагрегантной активностью обладают ПГ $I_2$ , ПГД $_2$ , миорелаксирующий фактор (ЭПМФ) эндотелиального происхождения.

Почти все агреганты взаимодействуют со своими рецепторами на поверхности тромбоцитов, затем благодаря специальному протеину G активируют ФЛС. Различают множество ФЛС в мембране и цитозоле тромбоцитов, отличающихся друг от друга субстратами и скоростью катализа дифосфата фосфатидилинозитола (ФИФ $_2$ ). Образовавшийся из ФИФ $_2$  под влиянием ФЛС инозитолтрифосфат (ИФ $_3$ ) и диацилглицерол (ДАГ) увеличивают концентрацию свободного кальция и активность протеинкиназы C (ПК C) в тромбоците, ИФ $_3$  освобождает кальций из быстрообмениваемого пула клеточной мембраны и из медленнообмениваемого пула эндоплазматического ретикула тромбоцитов. Освободившийся кальций поступает внутрь тромбоцита, где и активирует процессы, способствующие активности пластинок:

- образует с кальмодулином комплекс, который активирует фосфокиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина, после чего тот соединяется с актином; образовавшийся актомиозин активирует сократительный аппарат клетки и освобождает из нее агрегирующие факторы;

- активирует протеазу, освобождающую актин из связанной, неактивной формы; протеазу, освобождающую из ПК C ее активную фракцию ПК M; фосфолипазу  $A_2$  (ФЛА $_2$ ), освобождающую арахидоновую кислоту; фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ) из фосфолипидов мембраны тромбоцитов.

Стимулированная диацилглицеролом ПК C модифицирует гликопротеиновые рецепторы на поверхности тромбоцитов, превращая их в активную форму, способную связать фибриноген, агрегирующий тромбоциты; активирует секрецию тромбоцитами агрегирующих факторов; фосфорилирует специальный протеин (протеин 47), превращая

его в активную форму, способную полимеризовать актин; фосфорилирует липокортин, устраняя этим его тормозящее влияние на активность ФЛА $_2$ ; облегчает освобождение арахидоновой кислоты и ФАТ из фосфолипидов мембран тромбоцитов.

Арахидоновая кислота под влиянием ЦОГ превращается в эндопероксиды (ПГ  $G_2$  и ПГ  $H_2$ ), тромбоксан  $A_2$  — мощные агреганты, и отчасти в ПГ  $D_2$ ,  $F_{2\alpha}$  и  $E_2$  — антиагреганты. Под влиянием липоксигеназы арахидоновая кислота превращается в 5-моногоидроперокси- и 5-моногоидроксиэкозотетраеновые кислоты (5-ГПЭТЕК и 5-ГЭТЕК), которые подавляют реакцию тромбоцитов на арахидоновую кислоту и ее метаболиты (образовавшиеся при участии ЦОГ), а также в лейкотриен  $A_4$ .

Из активированных тромбоцитов происходит освобождение (секреция) серотонина, АДФ (из плотных гранул), фактора Виллебранда (ФВ), фибронектина и тромбоспондина (из  $\alpha$ -гранул). Серотонин и АДФ в небольших концентрациях вызывают обратимую агрегацию тромбоцитов, но способствуют вовлечению дополнительных их количеств в процесс агрегации. ФВ необходим для адгезии тромбоцита к субэндотелиальной ткани сосуда; фибриноген и тромбоспондин приводят к необратимой агрегации тромбоцитов. Фибриноген к тому же поддерживает активность ФЛА $_2$ , освобождающей арахидоновую кислоту и ФАТ, что способствует агрегации.

Биологически активные вещества, выделяющиеся в процессе агрегации тромбоцитов (тромбин, ФАТ, катехоламины, АДФ, серотонин, кальций и др.) вызывают вазоконстрикцию, потенцируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, образуется первичный рыхлый тромбоцитарный тромб.

Одновременно с тромбоцитарными активируются и плазменные факторы (табл. 2.21), обеспечивающие каскад последовательных ферментативных реакций (рис. 2.14), конечным результатом которого является образование кровяного сгустка.

Таким образом, плазменный гемостаз проходит три основные фазы:

- образования активного тромбопластина,
- превращения протромбина в тромбин,
- превращения фибриногена в фибрин.

Кроме системы свертывания крови в организме функционирует биологическая система, которая, наоборот, мешает тромбообразованию.

Ингибирование агрегации тромбоцитов осуществляется при участии цАМФ и цГМФ; цАМФ способствует расширению сосудов и таким образом ограничивает условия для запуска механизма свертывания крови, а также уменьшает



ТАБЛИЦА 2.21 — Плазменные факторы свертывания крови

Нумерация факторов	Название факторов	Функция факторов
I	Фибриноген	Белок, принимающий участие в процессе свертывания крови превращается в фибрин
II	Протромбин	Белок, который синтезируется в печени с участием витамина К, принимает участие в процессе свертывания крови, превращается в тромбин (в норме — 0,1—0,22 г·л <sup>-1</sup> )
III	Тромбопластин (тканевой неактивный)	Протеолитический фермент; превращает протромбин в тромбин
IV	Ионы кальция	Потенцируют большинство факторов свертывания
V	Проакцелерин (неактивный АС-глобулин)	Потенцирует превращение протромбина в тромбин
VI	Акцелерин (активный АС-глобулин)	Потенцирует превращение протромбина в тромбин
VII	Проконвертин (конвертин)	Синтезируется в печени с участием витамина К, активирует тканевой тромбопластин
VIII	Антигемофильный глобулин А	Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина
IX	Фактор Кристмасса	Принимает участие в образовании кровяного и тканевого тромбопластина
X	Фактор Стюарта—Прауэра	Принимает участие в образовании протромбина
XI	Предшественник тромбопластина плазменный (фактор Розенталя)	Принимает участие в образовании тромбопластина
XII	Контактный фактор (Хагемана)	Начинает и локализует тромбообразование. Запускает процесс свертывания крови по ее контакту с чужеродной поверхностью (коллаген, эластин и др.), одновременно активирует фибринолиз и кининовую систему
XIII	Фибриностабилизирующий фактор — фибриназа (фактор Лаки—Лоранда)	Превращает нестабильный фибрин в стабильный

агрегацию тромбоцитов. В эндотелии кровеносных сосудов вырабатывается простагландин, предупреждающий агрегацию тромбоцитов и появление в связи с этим внутрисосудистых тромбов. Он угнетает также адгезию (прикрепление) тромбоцитов к эндотелию сосудов, способствует уменьшению содержания  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах. Аналогичное действие проявляют простагландин  $E_1$ , гепарин, аденозинмонофосфат, метилксантины, антагонисты серотонина и др. Наряду с этим

существует система, обеспечивающая растворение уже образовавшихся тромбов. Эта система названа фибринолитической; она функционирует благодаря наличию фибринолизина (плазмина), образующегося из плазминогена путем ферментативных превращений.

В связи с этим препараты, влияющие на систему свертывания крови, делят на три основные группы: 1) средства, способствующие свертыванию крови, — гемостатики, или коагулянты;

#### Внутренняя система

Базальная мембрана сосудистой стенки или любая другая поверхность с отрицательным электрическим зарядом

Фактор XII — XII а (фактор Хагемана)

Фактор XI — XI а

(плазменный предшественник тромбопластина)

Фактор IX — IX а (антигемофильный глобулин В)

+

Фактор VIII (антигемофильный глобулин А)

+

$Ca^{2+}$

Фактор X (фактор Стюарта—Прауэра)

Протромбин (фактор II)

Фибриноген (фактор I) мономер

#### Наружная система

Повреждение тканей

Тканевой тромбопластин

+

Фактор VII (проконвертин)

+

$Ca^{2+}$

Xa + фактор V +  $Ca^{2+}$

Тромбин (фактор IIa)  $Ca^{2+}$

XIII а Фибринополимер

РИСУНОК 2.14 — Каскад реакций свертывания (коагуляции) крови по внутренним (активация фактора XII) и наружным (образование тканевого тромбопластина — фактора III) путям (Губский, 2000)



2) средства, угнетающие свертывание крови, — антитромботические (антикоагулянты, антиагреганты);

3) средства, влияющие на фибринолиз.

### **Средства, повышающие свертывание крови (гемостатики)**

1. Коагулянты:

а) прямого действия — тромбин, фибриноген;

б) непрямого действия — викасол (витамин К).

2. Ингибиторы фибринолиза.

3. Средства-стимуляторы адгезии и агрегации, уменьшающие проницаемость сосудов.

#### **Коагулянты**

**Коагулянты прямого действия** — это препараты из плазмы крови доноров, которые делятся на препараты для местного применения (тромбин, губка гемостатическая) и препараты для системного действия (фибриноген).

**Тромбин** — натуральный компонент гемокоагуляционной системы, образуется в организме из протромбина при ферментативной активации его тромбопластином. За единицу активности тромбина принимают такое его количество, которое способно при температуре 37 °С вызывать свертывание 1 мл свежей плазмы за 30 с или 1 мл 0,1 %-го раствора очищенного фибриногена за 1 с. Раствор тромбина используют только местно для остановки кровотечения из мелких сосудов, паренхиматозных органов (например, при операциях на печени, мозге, почках). Раствором тромбина пропитывают марлевые тампоны и прикладывают их к кровоточащей поверхности. Можно вводить в ингаляциях, в виде аэрозоля. Введение растворов тромбина парентерально не допускается, потому что они вызывают образование тромбов в сосудах.

**Губка гемостатическая** оказывает гемостатическое и антисептическое воздействие, стимулирует регенерацию тканей. Противопоказана при кровотечениях больших сосудов, повышенной чувствительности к фурацилину и другим нитрофуранам.

**Фибриноген** — стерильная фракция крови человека. В организме превращение фибриногена в фибрин осуществляется под влиянием тромбина, чем завершается процесс тромбообразования. Препарат эффективен при гипофибринемии, большой кровопотере, лучевых поражениях, заболеваниях печени.

Свежеприготовленный раствор вводят внутривенно капельно. Противопоказан больным с инфарктом миокарда.

**Коагулянты непрямого действия** — это витамин К и его синтетический аналог викасол (вит.

К<sub>3</sub>), его международное название "Менадион". Натуральными антигеморрагическими факторами являются витамины К<sub>1</sub> (филохинон) и К<sub>2</sub>. Это группа производных 2-метил-1,4-нафтохинона. В организм филохинон (вит. К<sub>1</sub>) поступает с растительной пищей (листья шпината, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, зеленые томаты), а витамин К<sub>2</sub> содержится в продуктах животного происхождения и синтезируется кишечной флорой. Жирорастворимые витамины К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub> активнее синтетического водорастворимого витамина К<sub>3</sub> (викасола — 2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия), синтезированного в 1942 г. украинским биохимиком А. В. Палладиным. (За внедрение в медицинскую практику викасола А. В. Палладин получил Государственную премию СССР.)

**Фармакокинетика.** Жирорастворимые витамины (К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub>) абсорбируются в тонком кишечнике при наличии желчных кислот и поступают в кровь с белками плазмы. Натуральный филохинон и синтетический витамин в органах и тканях превращаются в витамин К<sub>2</sub>. Его метаболиты (около 70 % введенной дозы) выводятся почками.

**Фармакодинамика.** Витамин К необходим для синтеза в печени протромбина и других факторов свертывания крови (VI, VII, IX, X). Влияет на синтез фибриногена, принимает участие в окислительном фосфорилировании.

**Показания к применению:** викасол применяют при всех заболеваниях, сопровождающихся уменьшением содержания протромбина в крови (гипопротромбинемией) и кровоточивостью. Это, прежде всего, желтухи и острые гепатиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лучевая болезнь, септические заболевания с геморрагическими проявлениями. Викасол эффективен также при паренхиматозных кровотечениях, кровотечениях после ранения или хирургического вмешательства, геморроидальных, длительных носовых кровотечениях и др. Его применяют также профилактически до хирургической операции, при длительном лечении сульфаниламидными препаратами и антибиотиками, угнетающими кишечную флору, которая синтезирует витамин К<sub>2</sub>. Применяют также при кровотечениях, обусловленных передозировкой неодикумарина, фенилина и других антикоагулянтов непрямого действия. Эффект развивается медленно — через 12–18 ч после введения.

Викасол может кумулировать, поэтому дневная доза его не должна превышать 1–2 таблетки или 1–1,5 мл 1 %-го раствора внутримышечно не



более 3—4 дней. При необходимости повторные введения препарата возможны после 4-дневного перерыва и проведения пробы на скорость свертывания крови. Викасол противопоказан при повышенной гемокоагуляции и тромбоэмболии.

Как источник витамина K<sub>1</sub> используют растительные препараты, они содержат другие витамины, биофлавоноиды, различные вещества, которые могут способствовать свертыванию крови, уменьшают проницаемость сосудистой стенки. Это, прежде всего, крапива двудомная, лагохилус, калина обыкновенная, перец водяной, арника горная. Из перечисленных растений готовят настои, настойки, экстракты, которые применяют внутрь. Некоторые из этих препаратов используют местно, в частности, свежеприготовленным настоем из цветков и листьев лагохилуса смачивают марлевые салфетки и прикладывают на 2—5 мин к кровоточащей поверхности.

#### **Ингибиторы фибринолиза**

К средствам, угнетающим фибринолиз, принадлежат антифибринолитические препараты: кислота аминокaproновая (амикар), кислота аминометилбензойная (амбен, памба, гумбике), кислота трамексановая, контрикал (гордокс).

Повышенный фибринолиз, гипофибриногенемия могут стать причиной тяжелых кровотечений. Они могут возникать вследствие передозировки фибринолитических средств, при септических состояниях, тяжелых травмах внутренних органов. Патогенетически для остановки таких кровотечений необходимы ингибиторы фибринолиза.

Механизм действия ингибиторов фибринолиза связывают с их способностью блокировать активаторы плазминогена и частично — действие плазмина, что приводит к угнетению фибринолиза. Они также угнетают кининовые системы, химоотрипсин и  $\alpha$ -химоотрипсин.

**Кислота  $\xi$ -аминокaproновая** — синтетическое средство, хорошо абсорбируется после принятия внутрь, максимальная концентрация в крови — через 2—3 ч. Почти 60 % введенной дозы выводится в течение суток, а при внутривенном введении около 80 % выводится в течение 12 ч с мочой в неизмененном виде.

**Фармакодинамика.** Угнетает активацию профибринолизина, частично действие самого фибринолизина, снижает действие трипсина и урокиназы, повышает адгезивные свойства тромбоцитов, уменьшает проницаемость сосудистой стенки; имеет противоаллергические свойства, в частности, угнетает образование антител, а также стимулирует функцию печени.

**Показания к применению:** для остановки кровотечений, связанных с повышением фибринолитической активности крови, в частности, после операций на легких, простате, поджелудочной и щитовидной железах, при преждевременном отслоении плаценты, длительной задержке в матке мертвого плода, заболеваниях печени (гепатит, цирроз), панкреатите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сепсисе и др. Вводят препарат внутривенно капельно до 100 мл 5 %-го раствора в изотоническом растворе натрия хлорида. Повторно можно вводить через 4 ч. Внутрь применяют по 3—5 г на прием до 15 г в сутки.

**Побочные эффекты:** головокружение, диспепсические явления, катаральное воспаление верхних дыхательных путей. При быстром внутривенном введении могут возникнуть артериальная гипотензия, брадикардия, экстрасистолия. Возможен также внутрисосудистый тромбоз.

**Противопоказания:** тромбоз, нарушение выделительной функции почек, беременность.

**Кислота аминометилбензойная (амбен)** более активна по сравнению с кислотой аминокaproновой.

**Кислота трамексановая** кроме гемостатического действия обладает также противоаллергическим и противовоспалительным эффектом.

**Контрикал** угнетает активность не только трипсина и калликреина, но и профибринолизина, поэтому он применяется как антифибринолитическое средство.

#### **Средства-стимуляторы адгезии и агрегации, уменьшающие проницаемость сосудов**

Агрегацию тромбоцитов вызывают некоторые биологически активные вещества, образующиеся в организме при повреждениях тканей, неблагоприятных влияниях: тромбоксан, коллаген, серотонин, адреналин, норадреналин, комплекс антиген-антитело и др.

**Серотонина адипинат** активизирует серотонин-рецепторы тромбоцитов и вызывает их агрегацию и адгезию, способствует также спазму кровеносных сосудов, а также притоку кальция в эндотелиальные клетки.

**Показания к применению:** геморрагический синдром, болезнь Верльгофа, тромбоцитопения и др.

Применяют внутримышечно по 0,5—1 мл 1 %-го раствора в 5 мл 0,5 %-го раствора новокаина. Внутривенно капельно вводят 0,5—1 мл 15 %-го раствора серотонина адипината в 100—150 мл изотонического раствора натрия хлорида.



**Противопоказания:** гипертоническая болезнь, заболевания почек, тромбоз, бронхиальная астма.

**Побочные эффекты:** нарушение дыхания, повышение артериального давления, головные боли, боли в животе, рвота, понос.

**Кальция хлорид** принимает участие в трех фазах прокоагуляции: стимулирует образование тромбопластина, превращение протромбина в тромбин, полимеризацию фибрина. Наряду с влиянием на гемокоагуляцию он уменьшает проницаемость стенки кровеносных сосудов, уплотняет ее.

**Показания к применению:** как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочно-кишечных, носовых, маточных кровотечениях. Иногда его вводят перед оперативным вмешательством. Эффективность особенно высока в условиях гипокальциемии. Внутривенно вводят 5—10 мл 10 %-го раствора. Растворы кальция хлорида нельзя вводить под кожу, внутримышечно, ибо они вызывают сильное раздражение и некроз тканей.

Кальция хлорид используют также как антидот при отравлении магния сульфатом (паралич дыхательного центра при внутривенном введении).

**Противопоказания:** склонность к тромбозам, атеросклероз, гиперкальциемия.

**Этамзилат** (дицинон, алтодор) является не только эффективным ангиопротектором, но и гемостатическим средством. Он оказывает влияние на капилляры и тромбоциты, менее выражено его прямое действие на коагуляцию. Препарат проявляет антигидролизную активность и стабилизирует аскорбиновую кислоту, поэтому предупреждает расщепление мукополисахаридов сосудистой стенки, что приводит к повышению резистентности капилляров и уменьшению их проницаемости, улучшает микроциркуляцию. Он активирует образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и их выход с депо, способствует медленному образованию тканевого тромбопластина, ускоряет образование первичного тромба в пораженном сосуде и усиливает его ретракцию.

**Фармакокинетика:** этамзилат хорошо абсорбируется как при приеме внутрь, так и при внутримышечном введении; равномерно распределяется в тканях, слабо связывается с белками, быстро выводится из организма в основном в неизмененном виде.

**Показания к применению:** для профилактики и остановки кровотечений при диабетических ангиопатиях, оперативных вмешательствах, а также в экстремальных случаях при легочных и кишечных кровотечениях, геморрагических диатезах, метро- и меноррагиях.

Вводят в растворах в вену, мышцу, под конъюнктиву, ретробульбарно, а в таблетках — внутрь.

Гемостатическое действие этамзилата при внутривенном введении развивается через 5—15 мин и продолжается более 4—6 ч. С профилактической целью вводят внутривенно или внутримышечно за 1 ч до операции — 2 мл ампульного раствора или 2—3 таблетки внутрь за 4 ч. После оперативного вмешательства введение этамзилата продолжают. Широко используется также при наличии кровотечения.

**Противопоказания:** кровотечения, вызванные антикоагулянтами. Осторожно — при тромбозах или эмболии в анамнезе.

**Карбазохром** (андроксон) — метаболит адреналина. Повышает плотность сосудистой стенки, увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Применяют местно при капиллярных и паренхиматозных кровотечениях, кровоточивости вследствие приема антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты в виде 0,025 %-го раствора.

#### Формы выпуска препаратов

Vikasolum — таблетки по 0,015 г; ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

Calcii chloridum — порошок (для приготовления растворов); ампулы по 5 и 10 мл 10 %-го раствора

Calcii gluconas — порошок; таблетки по 0,5 г; ампулы по 10 мл 10 %-го раствора

Thrombinum — ампулы по 125 ЕД

Fibrinogenum — флаконы по 250 и 500 мл с содержанием соответственно 1 и 2 г препарата

Etamsylatum — таблетки по 0,25 г; ампулы по 2 мл 12,5 %-го раствора

Acidum aminocaproicum — порошок; флаконы по 10 мл 5 %-го раствора

Contrycalum — ампулы по 10 000, 30 000 и 50 000 ЕД сухого вещества

Ambenum — 1 %-й раствор для инъекций

Androxum — ампулы по 1 мл 0,025 %-го раствора

Serotonina adipinat — ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

#### Противосвертывающая система крови

Противосвертывающая система принимает участие в регуляции системы свертывания крови, способствует сохранению жидкостного состояния крови при циркуляции и предупреждает переход локального тромбообразования в слишком распространенное или диффузное свертывание.



Все антикоагулянты, образующиеся в организме, разделяют на две группы:

*первичные* — самостоятельно синтезированные (гепарин, антитромбин III — АТ-III, протеин С, протеин S,  $\alpha_2$ -макроглобулин):

*вторичные* — образующиеся во время свертывания крови, фибринолиза и активации других протеолитических систем (фибрин-антитромбин I, антитромбин IV, ингибиторы факторов VIII, IX и др.). Простаглицлин, который выделяется эндотелием сосудов, ингибирует адгезию и агрегацию эритроцитов и тромбоцитов.

Главный ингибитор свертывающей системы — АТ-III, который инактивирует тромбин (фактор IIa) и другие факторы свертывания крови (IXa, Xa, XIa).

Важнейший антикоагулянт — гепарин; он активирует АТ-III, а также сдерживает образование кровяного тромбoplastина, угнетает преобразование фибриногена в фибрин, блокирует воздействие серотонина на гистамин и др.

Протеин С ограничивает активацию факторов V и VIII.

Комплекс, состоящий из липопротеинсвязанного ингибитора и фактора Xa, инактивирует фактор VIIa, т. е. наружный путь плазменного гемостаза.

При состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией и нарушением гемостаза, могут быть применены следующие группы препаратов, отличающиеся по механизму влияния на отдельные звенья системы гомеостаза.

#### Антитромботические средства

- Антикоагулянты:
  - прямого действия;
  - непрямого действия.
- Фибринолитические средства:
  - прямого действия;
  - непрямого действия.
- Антиагреганты.

#### Антикоагулянты

Это лекарственные препараты, препятствующие образованию фибрина и поэтому предупреждающие появление тромбов. Кроме того, они прекращают рост уже образовавшихся тромбов, а также способствуют действию на них фибринолитических факторов.

В зависимости от механизма действия, скорости и длительности эффекта они делятся на антикоагулянты прямого и непрямого действия.

**Антикоагулянты прямого действия** — лекарственные препараты, непосредственно влияющие на факторы свертывания крови в сосудистом рус-

ле: гепарин — главный компонент противосвертывающей системы крови; низкомолекулярные гепарины; гирудин; натрия гидроцитрат.

Гепарин введен в медицинскую практику в 30—40 годах XX ст. Он содержится в печени, легких, селезенке, мышцах и др. Получают его из легких крупного рогатого скота и слизистой оболочки кишок свиней. Впервые в чистом виде гепарин выделен в 1922 г. из печени (hepar — отсюда получил свое название).

Гепарин — это гликозаминогликан (мукополисахарид), вырабатываемый базофильными гранулоцитами соединительной ткани (тучные клетки). Состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и гликозамина, которые этерифицированы кислотой серной, придающей ему отрицательный заряд. Молекулярная масса отдельных ингредиентов составляет от 3000 до 30 000 а. е. м.

**Фармакокинетика.** После подкожного введения максимальный уровень в плазме крови развивается через 40—60 мин, внутримышечного — через 15—30, внутривенного — через 2—3 мин. Соединяется с белками крови на 95 %, обратимо соединяется также с разнообразными протеазами, принимающими участие в процессе коагуляции крови. Его захватывают клетки системы мононуклеарных фагоцитов, в которых он частично разлагается. Частично метаболизируется в печени. Период полувыведения из крови после введения в вену зависит от дозы и составляет 60—150 мин. Почти 20 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде, а также в виде урогепарина. В случае недостаточности функции печени гепарин кумулирует.

**Фармакодинамика.** Как антикоагулянт гепарин угнетает агрегацию тромбоцитов путем взаимодействия с антитромбином III. Является естественным ингибитором факторов свертывания крови сывороточных протеаз, в частности, фактора Xa (Стюарта—Прауэра), тромбина (IIa), а также факторов IXa (Кризмаса), Xa (Розенталя), XIIa (Хагемана). Наиболее чувствителен к ингибирующему действию гепарина тромбин. Определенное значение в антикоагулянтном эффекте гепарина имеет его способность увеличивать продукцию ингибитора тканевого фактора и усиливать фибринолиз путем стимуляции образования инактиватора плазминогена.

Кроме влияния на коагуляцию гепарину присущи другие биологические свойства. Он оказывает противовоспалительное действие через угнетение хемотаксиса нейтрофилов, активности миелопероксидазы, лизосомальных протеаз, свободных ра-



дикалов, а также функции Т-лимфоцитов и факторов комплемента. Кроме того, ему присущи антимитогенное и антипролиферативное влияние на гладкие мышцы сосудов, снижение вязкости плазмы, стимуляция ангиогенеза. Гепарин улучшает коронарное кровообращение и функцию миокарда за счет развития коллатералей у больных с острым инфарктом миокарда.

Гепарин также влияет на обмен липидов. Он стимулирует выделение липопротеиновой и печеночной липаз, которые обеспечивают внутрисосудистые процессы делипидизации хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Вследствие этого повышается концентрация СЖК в плазме, которые используются организмом как источник энергии. Улучшает микроциркуляцию, повышает диурез (антагонизм с альдостероном). Принимает участие в тканевом обмене — снижает уровень глюкозы, повышает содержание  $\beta$ -глобулина в крови, а также стойкость к гипоксии, некоторым экзотоксинам.

**Показания к применению:** профилактика и лечение тромбоэмболических заболеваний, предупреждение и ограничение тромбообразования при оперативных вмешательствах, остром инфаркте миокарда, для поддержания жидкого состояния крови в аппаратах искусственного кровообращения и для гемодиализа. Даже подкожное профилактическое введение гепарина уменьшает частоту возникновения и летальность от эмболии легочных сосудов.

Гепарин также используют как средство, способствующее уменьшению содержания в крови холестерина и  $\beta$ -липопротеинов, улучшению микроциркуляции, как иммуносупрессивное и противовоспалительное средство при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит и др.).

В зависимости от показаний гепарин вводят внутривенно, внутримышечно, под кожу от 2000 до 5000 ЕД в сутки. С профилактической целью его применяют подкожно по 5000 ЕД каждые 8–12 ч в область белой линии живота около пупка, где меньше сосудов и меньше опасность развития гематом.

С лечебной целью вводят внутривенно. Дозы и частоту введения определяют индивидуально, в зависимости от чувствительности больного и времени свертывания крови. Для определения переносимости гепарина проводят пробу на чувствительность: подкожно вводят 0,1 мл раствора гепарина и через каждые полчаса подсчитывают

количество тромбоцитов в крови. Уменьшение их количества ниже 50 000 свидетельствует об анафилактическом состоянии, гепарин при этом вводить не следует. Местно в виде мазей гепарин используют при тромбофлебитах, трофических язвах конечностей. Перспективным является применение гепарина в виде ингаляций.

**Побочные эффекты:** главная опасность при применении гепарина — кровотечения, особенно при почечной недостаточности, в связи с передозировкой. Это прежде всего гематурия, гемартрозы, кровотечения в ЖКТ (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), при внутримышечных инъекциях и введении под кожу — гематомы. Возможны аллергические реакции в виде крапивницы, затрудненного дыхания, отека слизистой оболочки носа. Иногда возникает иммунная тромбоцитопения в связи с тем что на гепарин влияет антигепариновый фактор тромбоцитов (фактор IV), образуя комплекс гепарин-фактор IV, что может вызвать гепариновую иммунную тромбоцитопению вследствие образования антител к этому комплексу (наиболее опасная форма тромбоза). Это может привести к внутрисосудистому свертыванию крови с появлением артериальных и венозных тромбов, состоящих преимущественно из тромбоцитов, лейкоцитов с низким содержанием фибрина. Во время лечения гепарином необходимо каждые два дня подсчитывать количество тромбоцитов.

Один из нежелательных эффектов гепарина — истощение АТ-III в случае длительного применения его в больших дозах, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Важно определение эффективной терапевтической дозы, ибо колебания его концентрации, особенно ниже терапевтической дозы, сопровождается большим риском тромбоэмбологеморрагических осложнений.

Длительное использование гепарина (более 1 мес) может осложниться развитием остеопороза и переломами костей, особенно у больных пожилого возраста.

**Противопоказания:** заболевания, сопровождающиеся снижением свертывания крови и повышенной проницаемостью сосудов, язвенные и опухолевые повреждения кишечного тракта, геморроидальные и маточные кровотечения, состояние после проведения хирургических операций, гемофилия, внутримозговое кровоизлияние, активная форма туберкулеза, тяжелые заболевания печени и почек, беременность и лактация.



При передозировке гепарина необходимо ввести внутривенно его антагонист — протамина сульфат до 5 мл 1 %-го раствора очень медленно под контролем пробы на скорость свертывания крови, он взаимодействует с гепарином с образованием неактивного стабильного комплекса. На каждые 100 ЕД гепарина, которые необходимо нейтрализовать, следует ввести 1 мг протамина сульфата.

В последние годы широко используют низкомолекулярные гепарины (НМГ). В 70-х годах XX ст. было установлено, что низкомолекулярные фракции, полученные из обычного гепарина путем химической или ферментативной деполимеризации, представляют собой неоднородную смесь полисахаридных цепей различной длины со средней молекулярной массой 4000—6500 а. е. м. Фармакологические исследования показали, что наряду с уменьшением молекулярной массы гепарины теряют свои антикоагулянтные свойства, но полностью сохраняют антитромботический потенциал. Такие низкомолекулярные препараты имеют преимущество перед нефракционированным гепарином в биодоступности, в длительности действия и других фармакологических свойствах. Доказано их преимущество, безопасность и эффективность в профилактике и лечении тромбоза и эмболии.

Низкомолекулярные гепарины — эноксапарин-натрий (клексан), надропарин кальций (фраксипарин), дельтапарин натрий (фрагмин) и др. — характеризуются высокой антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Высокая анти-тромботическая активность НМГ сочетается с меньшей частотой геморрагических осложнений, поскольку их активность обусловлена высокой анти-Ха активностью (90—1352 МЕ·мг<sup>-1</sup>) и низкой анти-IIa активностью (25—302 МЕ·мг<sup>-1</sup>).

Блокируя фактор Ха, НМГ тем самым ингибируют процесс свертывания крови на базе образования протромбиназы, т. е. значительно раньше, чем высокомолекулярный гепарин. Они катализируют образование комплекса основного антикоагулянта АТ-III с тромбином и другими активированными факторами свертывания крови. При дефиците АТ-III гепарин не оказывает антикоагулянтного действия (необходимо введение свежей донорской плазмы). Способность НМГ влиять преимущественно на фактор Ха, сравнительно с анти-IIa активностью, обеспечивает надежный антикоагулянтный эффект в более низких дозах, а соответственно и меньший риск кровотечения. Низкомолекулярные гепарины, образуя тройной

комплекс с АТ-III и тромбином, необратимо изменяют конфигурацию АТ-III, сокращая его период полужизни до 3—6 ч. Имея низкомолекулярную массу и инактивируя фактор Ха, они не истощают запасы АТ-III, а поэтому не требуют дополнительных трансфузий свежезамороженной плазмы, что дает возможность снизить стоимость антикоагулянтной терапии и риск трансфузионных (инфекционных) осложнений.

В отличие от гепарина НМГ не связываются с фактором Виллебранда и легко инактивируются на поверхности тромбоцитов, что значительно снижает риск геморрагических осложнений и развитие тромбоцитопений.

Высокая биодоступность (99 %), быстрая реабсорбция и длительный период полужизни обеспечивают стабильную концентрацию препарата в крови, что обуславливает быстрый и стойкий антикоагулянтный эффект, снижая частоту введения препарата до одного (профилактически) и двух (лечение) раз в сутки.

Стабильность сывороточной концентрации НМГ разрешает отказаться от многократного лабораторного контроля активности системы гемокоагуляции. Элиминация препаратов осуществляется преимущественно через почки в неизменном виде.

Антикоагулянтный, антитромботический эффект НМГ на системном уровне способствует улучшению реологических свойств крови, предупреждает макро- и микротромбозы, нормализуя микроциркуляцию в органах и тканях, а следовательно, способствует стабилизации их функции, защите в условиях критической патологии. НМГ реже, чем нефракционированный гепарин, вызывают остеопороз.

Низкомолекулярные гепарины применяют как для профилактики, так и для лечения тромбозов, тромбозов и осложнений (табл. 2.22), которые могут возникать и у спортсменов после длительной иммобилизации вследствие травм.

Растворы НМГ выпускают в одноразовых стандартных шприцах разного цвета для предупреждения введения неадекватной дозы. Вводят препараты глубоко подкожно в переднебоковую и заднебоковую области брюшной стенки.

Для предупреждения свертывания крови при ее консервации используют раствор натрия гидрo-цитрата (по 10 мл 4—5 %-го раствора на 100 мл донорской крови). Этот препарат связывает Ca<sup>2+</sup> и поэтому предупреждает превращение протромбина в тромбин.



ТАБЛИЦА 2 22 — Ориентировочные схемы применения низкомолекулярных гепаринов\*

Препарат	Профилактика	Лечение
Дельтапарин (Фрагмин)	2500 МЕ подкожно за 2 ч перед хирургическим вмешательством, потом 1 раз в день в той же дозе 5—7 дней. При ортопедических операциях — 2500 МЕ 2 раза или 5000 МЕ 1 раз в день	Внутривенно капельно или подкожно 100 МЕ·кг <sup>-1</sup> 2 раза в день, в среднем 5 дней
Эноксапарин (Клексан)	2000 МЕ (20 мг) подкожно за 2 ч перед операцией, потом 1 раз в 7 дней. В ортопедической практике — 4000 МЕ за 12 ч до операции, далее по 2000—4000 МЕ сут. в течение 7—10 дней	100 МЕ·кг <sup>-1</sup> подкожно 2 раза в день в течение 8—10 дней
Надропарин (Фраксипарин)	2850 МЕ подкожно за 2—4 ч перед общехирургической или за 12 ч перед ортопедической операцией, далее 1 раз в сутки в той же дозе 7—14 дней	2850 МЕ подкожно 2 раза в день
Ревипарин	1750 МЕ (0,25 мл) подкожно за 24 ч перед операцией, в дальнейшем — 1750 МЕ (общая хирургия) или 3500 МЕ (ортопедия) 1 раз в день в течение 7—10 дней	

\*Дозы приведены в пересчете на международные анти-Ха единицы. Средние стандартные дозы — для людей массой 70 кг

К антикоагулянтному прямому действию можно отнести и лечебное влияние медицинских пиявок, в слюнных железах которых вырабатывается полипептид гирудин. С тромбином он образует неактивные соединения. Пиявки прикладывают к коже, присосавшись к которой они и вводят в кровь гирудин, оказывающий антикоагулянтное действие. Эффект длится около 2 ч. Используют при поверхностном тромбофлебите, иногда при гипертензивном кризе, прикладывая пиявки к коже в области затылка. Пробы создать синтетический препарат не увенчались успехом.

**Антикоагулянты непрямого действия** — неодикумарин (этилбискумацетат), синкумар (аценокумарол), фенилин (фениндион) и др. — не оказывают непосредственного влияния на сгустки крови, а действуют через печень, нарушая биосинтез белков свертывания крови, в частности, проконвертина, протромбина, антигемофильного глобулина В (фактора Кристмаса) и фактора Стюарта—Прауэра, через антагонизм с витамином К. В отличие от гепарина, их действие развивается медленно и только в организме. Это производные кумарина и индандиона, которые по своей структуре подобны активной части витамина К — 2-метил-1,4-нафтохинону.

Кумарин был открыт в 1922—1924 гг. при выяснении причин снижения свертывания крови и кровотечений у крупного рогатого скота в Канаде и США при кормлении клевером, который начинал гнить. Позже из испорченного клевера был выделен дикумарин, образующийся из кумарина под влиянием грибов. После определения химической структуры дикумарина он был получен синтетическим путем (позже — и другие производные кумарина, используемые в клинике).

Производные индандиона в качестве антикоагулянтов начали изучать после того как в экспе-

рименте на животных было установлено их антикоагулянтное действие.

**Фармакокинетика** производных кумарина и индандиона близка, они абсорбируются в пищевом канале, из крови поступают в разные органы, но преимущественно в печень, выводятся почками. Производные индандиона могут окрашивать мочу в розовый цвет.

Антикоагулянтный эффект неодикумарина развивается через 2—3 ч после выведения, максимальный эффект — через 16—18 ч, длительность действия — почти 48 ч. Максимальный эффект синкумара развивается через 36—48 ч, длится 2—4 дня. Препараты кумулируют. Антикоагуляционное действие фенилина развивается через 8—10 ч после введения и достигает максимального эффекта через 24—30 ч.

**Фармакодинамика.** Непрямые антикоагулянты, являясь конкурентными антагонистами витамина К, нарушают синтез факторов коагуляции крови, постепенно снижают ее свертывание. Они также повышают проницаемость стенок кровеносных сосудов, снижают тонус бронхов, кишечника. Угнетают реакцию взаимодействия антигена с антителом, обратимо угнетают активность трипсина, рибонуклеазы, фумаразы, стимулируют выведение мочевой кислоты.

**Показания к применению:** профилактика и лечение тромбозов и эмболий, тромбофлебита, облитерирующего эндартериита, тромбозов облитерирующих осложнений инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, сопровождающейся коронаросклерозом, в хирургии — используют в послеоперационный период для предупреждения тромбообразования и др. Учитывая способность этих препаратов к кумуляции, лечение следует проводить под обязательным контролем уровня протромбина в крови с определением протромбинового индекса, который не должен быть ниже



40—50 %. Периодически необходимо проводить анализ мочи на наличие в ней свежих эритроцитов. При их обнаружении применение препаратов необходимо прекратить. Антагонистом не прямых антикоагулянтов является викасол.

**Противопоказания:** заболевания с низким уровнем свертывания крови, повышенной проницаемостью сосудов, эндокардит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные опухоли, а также нарушения функции печени, почек, беременность.

### **Средства, влияющие на фибринолиз**

Фибринолиз — это процесс ферментативного расщепления фибрина кровяного сгустка, что приводит к разрушению тромба. Благодаря фибринолитической системе крови происходит постоянное растворение внутрисосудистых тромбов, которые могут образовываться на стенках кровеносных сосудов под влиянием факторов, активирующих свертывающую систему крови.

Фибринолиз осуществляется в два этапа: вначале из неактивного профермента плазминогена (профибринолизина) образуется плазмин (фибринолизин); затем фибринолизин путем протеолиза расщепляет фибрин кровяного сгустка до пептидных продуктов, что ведет к растворению тромба.

К фибринолитическим средствам принадлежат фибринолизин, стрептокиназа и альтеплаза (актилизе). По механизму действия их делят на препараты прямого действия, влияющие непосредственно на кровяной сгусток и лизирующие тромб, — это фибринолизин, и препараты непрямого действия — стрептолиаза, содержащая стрептокиназу и другие вещества, способствующие превращению неактивного профибринолизина (плазминогена) в активный фибринолизин (плазмин). К препаратам непрямого действия принадлежит и альтеплаза.

**Фибринолизин** получают из профибринолизина плазмы крови людей при ферментативной активации трипсином. Этот препарат растворяет нити фибрина свежих тромбов, применяется при тромбоэмболии легочной и периферических артерий, в том числе, сосудов мозга, инфаркте миокарда, остром тромбофлебите, обострении хронического тромбофлебита. Вводят обязательно в сочетании с гепарином внутривенно капельно, готовят перед употреблением.

При введении фибринолизина могут возникать реакции на белок с развитием гиперемии лица, боли по ходу вены, в которую вводили препарат, боль за грудиной и в животе, озноб, повышение температуры тела, крапивница и др.

Фибринолизин противопоказан при геморрагических диатезах, кровотечениях, открытых ранах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрите, острой форме туберкулеза, лучевой болезни.

**Стрептолиаза** (стрептокиназа) — ферментный препарат, который получают из культуры гемолитического стрептококка группы С. Как фибринолитик непрямого действия он, взаимодействуя с профибринолизином плазмы крови, образует комплекс, стимулирующий его переход в фибринолизин как в самом тромбе, так и в плазме крови, и осуществляющий лизис тромба.

Стрептолиаза эффективна только при наличии свежих тромбов (до 2 сут), наилучший результат наблюдается при наиболее раннем применении препарата.

Антикоагулянты усиливают противосвертывающее действие стрептолиазы, поэтому перед началом лечения необходимо нейтрализовать действие гепарина протамином сульфатом, а не прямых антикоагулянтов, если они применялись, — викасолом.

Вводят стрептолиазу капельно внутривенно или внутриаартериально. В вену вводят сначала 250 000 ЕД в 50 мл изотонического раствора, при отсутствии повышенной чувствительности продолжают капельное введение по 100 000 ЕД·ч<sup>-1</sup> в течение 24—72 ч.

Применяют по тем же показаниям, что и фибринолизин. Действие стрептолиазы сильнее и длительнее. Недостаток препарата — значительная аллергизирующая активность. При передозировке в качестве антагониста используют аминокaproновую кислоту.

**Противопоказания:** аллергия, беременность (I триместр), геморрагический диатез, острые кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения мозгового кровообращения, кавернозный туберкулез, артериальная гипертензия и др.

**Альтеплаза** (актилизе) — препарат, который получают из культуры клеток человека. Его действующим веществом является тканевой активатор плазминогена — фермент, способный превращать плазминоген в плазмин (в присутствии фибриногена) внутри и на поверхности тромба. По сравнению с другими тромболитическими средствами альтеплаза влияет на тромб более избирательно, имеет краткий период полувыведения (4,5 мин) и не имеет антигенных свойств, поэтому ее можно вводить в организм повторно.

Как тромболитическое средство альтеплазу применяют в первые 12 ч после возникновения



инфаркта миокарда, а также при острой массивной тромбоэмболии легочной артерии. Препарат вводят внутривенно. Он относительно часто вызывает геморрагические осложнения.

### **Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов**

Это препараты, угнетающие начальный процесс тромбообразования, т. е. агрегацию (склеивание тромбоцитов между собой) и адгезию (приклеивание тромбоцитов к поверхности стенок сосудов), нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию тканей.

К ним принадлежат кислота ацетилсалициловая, дипиридамол, тиклопидин (тиклид) и др.

**Кислота ацетилсалициловая** влияет на начальную фазу тромбообразования в небольших дозах — 0,08—0,3 г 1 раз в день или через день длительное время. В таких дозах препарат нарушает синтез тромбоксана  $A_2$  путем ацетилирования циклооксигеназы тромбоцитов. Антиагрегантное действие сохраняется несколько дней, потому что ингибирующее влияние кислоты ацетилсалициловой на циклооксигеназу тромбоцитов необратимо. Восстанавливается циклооксигеназа только в процессе образования новых тромбоцитов. Восстановление уровня этого фермента в стенке сосудов осуществляется в течение нескольких часов, поэтому нормализация содержания тромбоксана  $A_2$  наступает через несколько суток, а простациклина — значительно быстрее. При увеличении дозы кислота ацетилсалициловая начинает угнетать образование в эндотелиальных клетках сосудов простациклина, который противодействует агрегации тромбоцитов, и антиагрегантный эффект препарата уменьшается.

**Показания к применению:** тромбофлебиты, тромбозы сосудов сетчатки, нарушения мозгового кровообращения, для предупреждения послеоперационных тромбов и профилактики тромбоэмболических осложнений при стенокардии и инфаркте миокарда.

**Дипиридамол** (курантил), как и кислота ацетилсалициловая, угнетает агрегацию тромбоцитов и противодействует образованию тромбов в сосудах, угнетая фосфодиэстеразу, что способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ. Это приводит к уменьшению выхода из них активаторов агрегации тромбоксана  $A_2$ , серотонина, АДФ. Угнетает также аденозиндезаминазу. Способствует накоплению аденозина в эритроцитах и тромбоцитах, что сопровождается расширением сосудов и угнетением агрегации тромбоцитов. Дипиридамол

переносится лучше, чем кислота ацетилсалициловая, не оказывает ulcerогенного действия. В отдельных случаях наблюдаются покраснение лица, тахикардия, аллергическое кожное высыпание. Препарат противопоказан при атеросклерозе венечных артерий.

**Тиклопидин** (тиклид), клопидогрел (плавикс) ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов (I, II фазы), мешают образованию фибриновых мостиков между тромбоцитами за счет ингибирования гликопротеиновых рецепторов II в / III а (нарушая связывание фибриногена, фактора Виллебранда с гликопротеиновыми рецепторами), а также усиливает образование антиагрегантных простагландинов  $J_2$ ,  $D_2$ ,  $E$  через систему тромбоцитарного цАМФ.

**Пентоксифиллин** (трентал) угнетает фосфодиэстеразу, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает фибринолиз, понижает вязкость крови, улучшает микроциркуляцию.

Антиагрегантные свойства имеют также другие производные ксантина — теofilлин, теобромин, эуфиллин, которые угнетают фосфодиэстеразу.

### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

В условиях постоянной сверхинтенсивной нагрузки вопросы восстановления приобретают не меньшую, а порой и большую актуальность, чем вопросы программирования тренировочных воздействий. Огромное влияние на скорость и качество протекания восстановительных процессов оказывают состояние микроциркуляторного русла, реологические свойства крови и функциональная активность гистогематических барьеров. Под воздействием высокоинтенсивных тренировочных нагрузок, фортификационных диет, а также применения некоторых средств повышения спортивной работоспособности и медикаментозных восстановительных средств реологические свойства крови проявляют тенденцию к изменению. Увеличивается масса клеточного компонента, появляется тенденция к повышенной агрегации клеток крови, формированию микростазов и микротромбов и ухудшению реологических свойств самой крови. Организм стремится оптимизировать свою работоспособность также при высокоинтенсивной работе в анаэробном режиме со значительными отягощениями в относительно невысоком числе повторений с малым или средним объемом. Этих целей он достигает, активизируя определенные ферменты и закрывая резервные капилляры, в которых в условиях анаэробной работы не испытывает потребности. Для процессов



восстановления важно, чтобы кровеносная и лимфатическая системы могли обеспечить дезинтоксикацию мышечной массы организма от недоокисленных продуктов жизнедеятельности. Не менее важно организовать доставку в мышцы и органы, подвергшиеся значительному напряжению, необходимого комплекса питательных веществ, гормонов, ферментов, метаболитов, энергетических субстратов и т. д. Это нужно для оптимизации результатов тренировочных нагрузок. Применение препаратов, улучшающих реологические свойства крови, в некоторой степени способно смягчать побочные эффекты использования комплекса разрешенных эргогенных лекарственных средств.

Средства, положительно влияющие на реологические свойства крови и состояние микрососудистого русла, наиболее целесообразно применять в периоды тренировочных занятий с увеличенным объемом работы, относительно низким уровнем интенсивности и высоким числом повторений в подходе. При включении в силовой тренинг аэробных нагрузок указанные препараты также могут сыграть благоприятную роль.

Применять эти препараты можно довольно долго; особенно это касается лекарств, влияющих на состояние микроциркуляции. При длительном приеме лекарственных средств этой группы необходимо регулярно (хотя бы 1 раз в месяц) проводить коагулограмму, отражающую состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови, время кровотечения, способность к гемостазу.

Необходимо учитывать также, что на реологические свойства крови оказывают влияние другие препараты, диетические добавки, питьевой режим и различные факторы тренировки. Нужно в максимальной степени учитывать все эти аспекты, дабы избежать развития таких осложнений, как кровотечения, синдром диссеминированного сосудистого свертывания (ДВС) и склонность к образованию гематом даже при незначительных механических травмирующих воздействиях.

#### Формы выпуска препаратов

Heparinum — герметически закрытые флаконы по 5 мл с активностью 5000 ЕД·мл<sup>-1</sup>, 10 000 и 25 000 МЕ·мл<sup>-1</sup>, гель 300, 600 МЕ·г<sup>-1</sup>

Fraxiparine — раствор для инъекций (1 мл = 10 250 МЕ) в шприцах — по 0,3; 0,6; 0,8; 1 мл

Neodicumarinum — таблетки по 0,05 и 0,1 г

Syncumar — таблетки по 0,002 и 0,004 г

Phenylinum — таблетки по 0,03 г

Protamini sulfas — ампулы по 2 мл 1 %-го раствора

Fibrinolysinum — флаконы по 20 000; 30 000; 40 000 ЕД

Streptoliasum — флаконы по 100 000; 250 000; 750 000 и 1500 000 ЕД

Alteplaza — флаконы по 20; 50 и 100 мг сухого порошка

Acidum acetylsalicylicum — таблетки по 0,1; 0,325 и 0,5 г

Dipyridamolum — таблетки по 0,025 и 0,075 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Для спортивной медицины лекарственные средства, влияющие на органы дыхания, становятся необходимыми при возникновении острых респираторных заболеваний в период эпидемии, при простуде, несоблюдении режима тренировки, изменении климатических условий при поездках на соревнования.

### Стимуляторы дыхания

Эта группа препаратов необходима для восстановления, в первую очередь, достаточного уровня легочной вентиляции после интенсивной тренировки или соревнования путем непосредственного или опосредованного влияния на дыхательный центр.

История возникновения этой группы препаратов связана с работами Н. В. Вершинина (1867—1951) в Томском медицинском институте по получению синтетической левовращающей камфоры из пихтового дерева. Под руководством академика С. В. Аничкова (1892—1981), который руководил кафедрами фармакологии в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и Ленинградском санитарно-гигиеническом институте и возглавлял отдел фармакологии в Институте экспериментальной медицины, был создан и апробирован препарат этимизол.

В настоящее время с учетом представленных на рынке препаратов стимуляторы дыхания классифицируют на основании физиологического механизма влияния на дыхательный центр.

1. Препараты, оказывающие непосредственное активирующее влияние на центр дыхания — кофеин-бензоат натрия, этимизол, бемегрид (в настоящее время в Украине не выпускается).

2. Препараты, стимулирующие дыхание рефлекторно — раствор аммиака (нашатырный



спирт), лобелина гидрохлорид и цититон, стимулирующие Н-холинорецепторы синокаротидной зоны и мозгового слоя надпочечников (в Украине не выпускаются).

3. Препараты смешанного типа действия — кордиамин, карбоген (смесь 5—7 % углекислоты и 93—95 % кислорода), незначительное стимулирующее влияние на центр дыхания оказывают камфора и сульфокамфокаин.

Фармакодинамика и фармакокинетика кофеин-бензоата натрия описаны в разделе о психомоторных стимуляторах.

**Фармакокинетика.** Этимизол хорошо и быстро абсорбируется при пероральном введении и быстро поступает в кровь — при парентеральном. С такой же скоростью препарат проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга. Метаболизм этимизола происходит в печени, выводятся препарат и продукты метаболизма почками.

Кордиамин хорошо абсорбируется в кишечнике и быстро поступает в кровь при всех путях парентерального введения, относительно быстро метаболизируется в печени до никотинамида — никотиновой кислоты, никетамид—N-оксида и других. Является индуктором микросомальных ферментов. Выводится почками в виде неактивных метаболитов.

Камфора и сульфокамфокаин быстро поступают в кровь, равномерно распределяются в органах и системах организма и выделяются из организма преимущественно с мочой.

**Фармакодинамика.** Механизм действия этимизола связан с блокадой фосфодиэстеразы, накоплением цАМФ.

Препарат непосредственно стимулирует дыхательный центр (ускоряет и углубляет дыхание), не истощая нейронов, оказывает центральное угнетающее воздействие на кору больших полушарий. (Позже было показано ноотропоподобное воздействие этимизола.) Кроме того, этимизол характеризуется незначительным спазмолитическим влиянием на мышцы бронхов.

Этимизол возбуждает корковый слой надпочечников, выработку глюкокортикоидов и поэтому может оказывать незначительное противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие, стимулирует синтез сурфактанта в легких, что повышает тонус альвеол. Проявляет незначительное положительное инотропное действие, расширяет коронарные сосуды, повышает тонус скелетных мышц. Препарат обладает антиагрегантным свойством.

Кордиамин возбуждает центр продолговатого мозга непосредственно и рефлекторно (через зону сонной артерии), повышает общее сосудистое периферическое сопротивление и артериальное давление, кровообращение, амплитуду и частоту дыхания. Положительным инотропным эффектом на сердце препарат не обладает, вместе с тем он нормализует обменные процессы в миокарде, расширяет коронарные сосуды. Кордиамин возбуждает центры спинного мозга, что также объясняет его трофическое действие на обменные процессы. Стимулирует систему микросомальных ферментов и оказывает гепатопротекторное влияние. Будучи производным никотиновой кислоты, препарат проявляет слабое противопеллагрическое влияние.

Механизм действия кордиамина — рецепторный и метаболический. Он угнетает ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и, способствуя образованию никотинамида и никотинамидных коферментов, стимулирует процессы клеточного дыхания и энергообразования.

Камфора и сульфокамфокаин, как и кордиамин, стимулируют центры продолговатого мозга непосредственно и рефлекторно (с синокаротидной зоны, а камфора также с кожи).

Камфора — бициклический кетон терпенового ряда. Правовращающую камфору получают из камфорного лавра (*Cinnamomum Camphora* Sieb) или камфорного базилика (*Ocimum Methifolium* Nocht), синтетическую левовращающую — из пихтового дерева. Сульфокамфокаин — комплексное соединение кислоты сульфокамфорной и новокаина.

Камфора и сульфокамфокаин оказывают нормализующее влияние на метаболизм, повышают сократительную активность миокарда, не истощая запасы гликогена. Камфору применяют крайне редко в связи с местным раздражающим действием, вместе с тем при ее введении улучшаются также коронарное кровообращение, микроциркуляция, стимулируется синтез интерферона.

Препараты камфоры характеризуются также местнораздражающими, отвлекающими свойствами, могут оказывать отхаркивающий эффект. У сульфокамфокаина, обладающего свойствами камфоры, проявляется местноанестезирующий эффект, препарат не проявляет раздражающего действия, поэтому его вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно. Карбоген применяют только ингаляционно; он представляет собой смесь 5—7 % угольной кислоты и 93—95 % кислорода. Препарат проявляет прямое и рефлекторное влияние на дыхательный центр



(превалирует прямой эффект). Максимальное воздействие на глубину и частоту дыхания карбоген оказывает через 5—6 мин. Вдыхание карбогена в терапевтических концентрациях улучшает вентиляцию легких, однако в токсических возможны одышка, судороги и паралич дыхания. Карбоген также возбуждает сосудодвигательный центр, что ведет к сужению сосудов, повышению артериального давления, в то время как сосуды мозга расширяются, мозговое кровообращение улучшается. Установлено прямое сосудорасширяющее влияние углекислоты на сосуды мозга.

Применяют стимуляторы дыхания в спортивной медицине при шоке, коллапсе, которые могут развиваться во время или после интенсивной тренировки, соревнований. При этом вводят кофеин-бензоат натрия, кордиамин, сульфокамфокаин, этимизол. Явления асфиксии наблюдаются чрезвычайно редко и требуют введения тех же лекарственных средств, но чаще используют аппарат искусственной вентиляции легких.

Препараты также применяют при легких степенях отравления снотворными, средствами для наркоза, алкоголем.

**Побочные эффекты:** возбудимость ЦНС, беспокойство, бессонница, гипертензия (при введении кордиамин, кофеин-бензоата натрия), тошнота и рвота.

При острых отравлениях снотворными средствами легкой степени можно взаимозаменяемо ввести этимизол, кордиамин, кофеин-бензоат натрия. При острых и хронических расстройствах кровообращения, гипотензии, коллапсе показаны кордиамин или кофеин-бензоат натрия. При острой и хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста можно применить камфору и сульфокамфокаин, при асфиксиях чаще используют карбоген и искусственную вентиляцию легких.

### **Противокашлевые и отхаркивающие средства**

Противокашлевые препараты всегда должны быть в аптечке у спортивного врача, так как при охлаждении может возникнуть сухой непродуктивный кашель, при трахеите (воспаление слизистой трахеи) — сухой болезненный кашель с металлическим оттенком и скудной мокротой, остром бронхите на начальных стадиях заболевания — сухой кашель нередко на фоне других симптомов простуды, ларингите (воспаление слизистой гортани) — сухой звучный кашель, першение в горле, плеврите (воспаление плевры) — сухой крайне болезненный кашель, ино-

гда — острая боль в боку, кашель возможен при начальных приступах бронхиальной астмы, опухолей легкого, при попадании инородного тела в дыхательные пути и случайном вдыхании паров раздражающих веществ. При ларингите, трахеите, вдыхании раздражающих паров (если не нарушено общее состояние) возможно слюнотечение.

Отхаркивающие средства — препараты, назначаемые при влажном кашле при острых респираторных заболеваниях, пневмонии, хронических бронхитах, туберкулезе, опухолях легких. Влажный кашель может быть со слизисто-гнойной, гнойной мокротой на фоне одышки. Отхаркивающие средства в настоях, отварах известны из народной медицины, их получали их корни солодки, истода, алтея, ипекакуаны, корней и корневищ девясила, синюхи, травы чабреца, подорожника, душицы, фиалки, почек сосны, плодов аниса, побегов багульника и других.

#### *Классификация противокашлевых средств*

1. Средства центрального механизма действия (угнетают центральные звенья кашлевого рефлекса, локализованные в продолговатом мозге).

1.1. Наркотические аналгетики — кодеина фосфат (только в комплексных препаратах — кодтерпин и др.).

1.2. Ненаркотические противокашлевые средства — глауцина гидрохлорид (глаувент), окселадин цитрат (пакселадин, тусупрекс).

2. Средства периферического типа действия — либексин, левопронт (леводропропиозин).

#### *Классификация отхаркивающих средств*

1. Секретомоторные средства (регидранты).

1.1. Отхаркивающие средства рефлекторного действия — экстракт травы мышатника сухой, корень алтея, мукалтин.

1.2. Отхаркивающие средства резорбтивного типа действия — натрия гидрокарбонат, калия йодид.

2. Муколитики (отхаркивающие средства прямого действия).

2.1. Протеолитические ферменты — трипсин кристаллический, дезоксирибонуклеаза.

2.2. Синтетические муколитики — ацетилцистеин (АЦЦ), карбоцистеин (мукопронт).

2.3. Стимуляторы синтеза сурфактанта — бромгексин (преноксидиазин), амброксол (лазолван).

2.4. Заменители сурфактанта (эта группа используется в педиатрической практике при ДВС-синдроме) — альвеофакт, сукрим.

В настоящее время выпускают много комбинированных препаратов в составе грудных капель, жидких и сухих микстур от кашля, а также пек-



тусина, бронхипрета, геделикса, гербиона, пектосола, нашатырно-анисовых капель, аскорил-экспекторанта, трайфед-экспекторанта, бронхобро, бронхоцина, алекс плюс, стоптуссина фито, зедекса, кодтерпина, колдрекса, туссина, гликодина, бро-зедекса, эвкалиптового бальзама от простуды доктора Тайсса, кармолиса, проспана форте, сиропа подорожника от кашля доктора Тайсса.

Часто применяют растительные пастилки от кашля "Доктор МОМ", афлубин, гексапневмин, трависил, травяной сироп от кашля и другие.

**Фармакокинетика.** Кодеина фосфат быстро всасывается, связь с белками плазмы незначительная, подвергается биотрансформации в печени, 10 % — путем деметилирования, превращения в морфин. Период полувыведения 2,5—4 ч. Препарат экскретируется почками: 5—15 % в виде кодеина и 10 % в виде морфина и его метаболитов. Анальгезирующий и противокашлевой эффекты развиваются через 30—60 мин после энтерального введения, блокада кашлевого рефлекса продолжается 4—6 ч.

**Глауцина гидрохлорид** хорошо всасывается в пищеварительном тракте. Биотрансформация отмечена в печени. Экскретируется почками в виде метаболитов и в неизмененном виде.

**Окселадина цитрат** хорошо всасывается, максимальная концентрация в крови определяется через 4—6 ч, после чего высокая концентрация поддерживается на протяжении 4 ч. Отмечено также хорошее всасывание либексина и левопронта, мукалтина, сухого экстракта термопсиса, корня алтея в микстуре, натрия гидрокарбоната, калия йодида и комбинированных лекарственных средств. Применение трипсина кристаллического, дезоксирибонуклеазы в пульмонологии предполагает только их местное действие в ингаляциях.

**Ацетилцистеин** при приеме внутрь хорошо абсорбируется, однако биодоступность низкая — не более 10 % (при первом прохождении через печень препарат дезацетилируется с образованием цистеина). Максимальная концентрация в крови достигается через 1—3 ч. Связывание с белками плазмы составляет около 50 %. Препарат проникает через плацентарный барьер. Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов (неорганические сульфаты, диацетилцистеин), незначительная часть экскретирует в неизмененном виде кишечником.

**Карбоцистеин** также быстро всасывается при приеме внутрь, активно метаболизируется при первом прохождении через печень. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2 ч

после перорального приема. Период полувыведения около 2 ч. В крови, печени концентрация определяется до 24 ч с момента введения, т. е. больше, чем в других органах и тканях. Выводится препарат с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

**Амброксол** достаточно полно всасывается при любых путях введения (внутрь, ингаляционно, парентерально). В печени подвергается биотрансформации, образуя дибромантраниловую кислоту и глюкуроновые конъюгаты. В виде растворимых метаболитов на 90 % экскретируется мочой, в неизмененном виде выводится лишь 5 %. Период полувыведения увеличивается при почечной недостаточности.

**Бромгексин** в течение 30 мин после приема внутрь практически полностью (99 %) всасывается. Биодоступность составляет 80 % вследствие эффекта "первого прохождения" через печень. В плазме связывается с белками. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, накапливается в жировой ткани, печени, почках, меньше в сердце и мышечной ткани. В печени подвергается деметилированию и окислению. Часть образующихся метаболитов сохраняет активность (один из метаболитов — амброксол). Период полувыведения — 1 ч, однако конечный период полувыведения может наблюдаться через 1,5 ч. Вследствие медленной обратной диффузии из тканей экскретируется почками. При тяжелой почечной недостаточности клиренс бромгексина снижается. При длительном применении препарат кумулирует.

**Фармакодинамика.** Кодеина фосфат непосредственно угнетает кашлевой центр, обладает также анальгезирующим, антидиарейным действием, что обусловлено стимуляцией рецепторов в различных отделах ЦНС и периферических тканях. Окселадина цитрат угнетает кашлевой центр, оказывает некоторое стимулирующее влияние на функцию внешнего дыхания.

**Глауцина гидрохлорид** — алкалоид из растения мачок желтый, угнетает кашлевой центр, облегчает дыхание, снимает симптом удушья. Препарат обладает незначительным  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом и может понижать артериальное давление. Либексин — противокашлевое, спазмолитическое, противовоспалительное, местно-анестезирующее средство. Препарат блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса.

**Левопронт** — противокашлевое средство с преимущественным периферическим действием, снижает чувствительность рецепторов дыхательных путей.



Отхаркивающие средства рефлекторного типа действия (корень алтея и др.) раздражают рецепторы желудка, рефлекторно увеличивают секрецию бронхиальных желез, повышают активность мерцательного эпителия, усиливают сокращение мышц бронхов, разжижают мокроту, проявляют противомикробное действие.

У препаратов алтея и подорожника отмечено также обволакивающее свойство, у термопсиса — стимуляция дыхательного центра, у солодки — репаративный эффект.

Ферментные препараты трипсина, разрывая пептидные связи, нарушают структуру белков, расплавляют некротические ткани, секрет, нити фибрина. Дезоксирибонуклеаза изменяет физико-химические свойства мукополисахаридов, в результате чего уменьшаются вязкость и эластичность мокроты. Ацетилцистеин расщепляет дисульфидные связи между мукопротеиновыми комплексами слизи, снижает вязкость и эластичность бронхиального секрета и синтез гликопротеинов в эпителии бронхов. Препарат также обладает антиоксидантным, кардиопротекторным, дезинтоксикационным (при отравлении парацетамолом) свойствами.

Бромгексин и амброксол также изменяют физико-химические свойства мокроты. Отхаркивающее действие у амброксола (метаболита бромгексина) выражено сильнее, чем у бромгексина. Их относят к мукорегуляторам, так как эти препараты увеличивают содержание сурфактанта в легких вследствие блокирования распада и усиления синтеза и секреции сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа. Они увеличивают мукоцилиарный транспорт (опосредованно вследствие повышения содержания сурфактанта), секрецию гликопротеинов, восстанавливают содержание серозного и слизистого компонентов мокроты.

**Показания к применению:** острые и хронические заболевания дыхательных путей, побочные эффекты всех противокашлевых средств, диспепсические явления, аллергические реакции.

**Побочные эффекты:** у кодеина фосфата отмечены привыкание, лекарственная зависимость, угнетение дыхания, гипотензия, атония кишечника и мочевого пузыря, брадикардия, аритмия, аллергические реакции. При введении глауцина гидрохлорида возможно возникновение гипотензии. Либексин может вызвать онемение, сухость слизистой оболочки полости рта и горла. У левопронта отмечены изжога, повышенная утомляемость, обмороки, сонливость, головокружение, головная боль, тахикардия.

Все растительные отхаркивающие, натрия гидрокарбонат, калия йодид могут вызвать диспепсические расстройства и аллергические реакции; после применения калия йодида возможны проявления йодизма.

При использовании трипсина кристаллического и дезоксирибонуклеазы для ингаляции возможны аллергические реакции, местное раздражающее действие, поэтому после ингаляции необходимо полоскать ротовую полость. После применения ацетилцистеина иногда отмечают изжогу, тошноту, рвоту, диарею, головную боль, стоматит, шум в ушах, аллергические реакции, артериальную гипотензию, бронхоспазм (у лиц с гиперактивностью бронхов), кожную сыпь и зуд, тахикардию.

Карбоцистеин может вызвать гастралгию, тошноту, желудочно-кишечные нарушения, аллергические реакции.

Побочные явления бромгексина — желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия, обострение язвенной болезни), повышение активности аминотрансфераз, аллергические кожные реакции, сыпь, невротический отек.

Амброксол иногда вызывает боли в животе, тошноту, запор, аллергические реакции (кожные высыпания, удушье, отек лица, лихорадку). Крайне редко отмечают сухость в полости рта и дыхательных путях, гиперсаливацию, увеличение носовой секреции, дизурию.

Применяют противокашлевые и отхаркивающие средства у спортсменов при заболеваниях верхних дыхательных путей, при перемене климата, неблагоприятной эпидемиологической обстановке, простуде после перегрева.

Практически все противокашлевые и отхаркивающие препараты являются взаимозаменяемыми.

Следует отметить, что противокашлевые препараты часто применяют в сочетании с отхаркивающими в том случае, если частый кашель ухудшает состояние больных. При назначении указанных препаратов следует принимать во внимание возможность развития побочных эффектов и дифференцированно подходить к их назначению в зависимости от этапов соревнования.

#### Формы выпуска препаратов

Aethimizolum — таблетки по 0,1 г; ампулы по 3 и 5 мл 1, 1,5 %-го раствора

Cordiaminum — ампулы по 1 и 2 мл, флаконы по 15 мл

Camphora — ампулы по 1 и 2 мл 20 %-го раствора



Sulfocamphocainum — ампулы по 1 мл 10 %-го раствора

Codterpinum — таблетки

Oxeladini citras — таблетки по 0,01 и 0,02 г

Glaucin hydrochloridum — таблетки по 0,05 г

Libexinum — таблетки по 0,1 г

Levopront — таблетки по 0,06 г

Althaeae officinalis — коробки по 100 г (1 ст. ложку заливают стаканом кипятка, настаивают 20 мин, процеживают, принимают по 1/2 стакана 2—3 раза в день)

Infusum radices Althaeae ex 6,0 г 180 мл

Mucaltinum — таблетки по 0,05 г

Extractum Thermopsidis sicum — таблетки по 0,01 г

Trypsinum crystallisatum — ампулы, флаконы по 0,005 и 0,01 г

Desoxyribonucleasa — ампулы, флаконы по 0,005 и 0,01 г

Acetylcysteinum — ампулы по 2 мл 10 %-го раствора; ампулы для ингаляций по 5 и 10 мл 20 %-го раствора; таблетки по 0,1 и 0,2 г

Carbocysteinum — капсулы по 0,375 г; сироп 5 %-й 90, 100 и 250 мл

Bromhexinum — таблетки по 0,008 г; сироп 0,08 %-й 100 мл

Ambroxolum — таблетки по 0,03 г; капсулы по 0,075 г

### **Бронхолитические средства и средства, предупреждающие отек легких**

Распространенность в окружающей среде аллергенов, частое перемещение спортсменов на соревнования и сборы, способность поддерживать воспалительный процесс в бронхах медиаторами воспаления являются причиной возникновения бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Эти состояния в первую очередь требуют применения средств симптоматической терапии — бронхолитиков, т.е. лекарственных средств, расслабляющих мускулатуру бронхов.

В связи с тем что бронхолитическим действием обладают все атропиноподобные средства в историческом плане становится понятным применение настоев, настоек красавки и других растений этого класса.

#### **Классификация бронхолитических средств**

1. Средства, стимулирующие  $\beta$ -адренорецепторы.

1.1. В основном селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов.

1.1.1. Кратковременного действия (длительность эффекта 4—5 ч) — сальбутамол (вентолин,

адапрол), фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил), гексапреналин (ипрадол).

1.1.2. Длительного действия (длительность эффекта 12 ч) — сальметерол (серевент), формотерол (форадил), кленбутерол.

1.2. Реже применяют неселективные  $\beta_{1,2}$ -адреномиметики — орципреналина сульфат (алупент, астмопент), изадрин (изопротеренол), последний в Украине не выпускается.

1.3. В ряде ситуаций для купирования бронхоспазма в качестве средства скорой помощи назначают  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреномиметик — адреналина гидрохлорид.

2. Средства, блокирующие М-холинорецепторы.

2.1. Кратковременного действия (длительность действия 5—6 ч) — ипратропия бромид (атровент, итроп).

2.2. Продолжительного действия (длительность эффекта около 12 ч) — тиотропия бромид (спирива).

3. Спазмолитики миотропного действия (метилксантины).

3.1. Кратковременного действия (4—6 ч) — теofilлин, аминофиллин (эуфиллин).

3.2. Длительного действия (12—24 ч) — эуфилонг (в Украине не зарегистрирован), теотард, теопэк.

Так как кроме устранения бронхоспазма необходимо уменьшить воспалительный процесс в дыхательных путях, большое значение уделяют применению лекарственных средств базисной терапии с противовоспалительным действием:

1. Препараты глюкокортикоидов — беклометазона дипропионат (бекотид, беклазон, беклоназе), флунизолид (ингакорт), будесонид (будесонид мите, будесонид форте, пульмикорт турбухалер), флутиказон (фликсотид, фликсоназе).

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток.

2.1. Препараты кромоглициевой кислоты — кромолин-натрий (интал), кромоглин (кромосол), кромогексал (лекролин).

2.2. Недокромил-натрий (тайлед).

2.3. Кетотифен (задитен).

2.4. Фенспирид (эреспал).

3. Средства с антилейкотриеновым эффектом.

3.1. Ингибиторы синтеза лейкотриенов — zileuton.

3.2. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов — зафирлукаст (акколат), монтелукаст (сингулар).

В связи с тем что основные цели лечения бронхиальной астмы и хронического астматического



бронхита заключаются в минимизации симптомов заболевания, поддержании легочных показателей, уровня активности легких, предупреждении обострения заболеваний, обеспечении оптимальной фармакотерапии при минимальном количестве побочных эффектов, разработаны комбинированные препараты.

1. Сочетание  $\beta_2$ -адреномиметиков и М-холинблокаторов — беродуал (фенотерол + ипратропия бромид), комбивент (сальбутамол + ипратропия бромид).

1.2. Сочетание  $\beta_2$ -адреномиметиков и стабилизаторов клеточных мембран — дитэк (фенотерол + кромолин-натрий), интал плюс (сальбутамол + кромолин-натрий).

1.3. Сочетание  $\beta_2$ -адреномиметиков и глюкокортикоидов — серетид мультидиск (сальметерол + флутиказон).

1.4. Другие — теофедрин (теофиллин + эфедрина гидрохлорид + экстракт красавки + парацетамол + фенобарбитал + цитизин), трисольвин (теофиллин + гвайфенезин, амброксол), солутан (рацебеллин + эфедрина гидрохлорид + новокаина гидрохлорид, экстракт толуанского бальзама, натрия йодид, сапонин, масло укропное, вода горько-миндальная).

**Фармакокинетика.** Сальбутамол, тербуталин, фенотерол, гексапреналин применяют ингаляционно с помощью специального дозирующего устройства.

Препараты практически не всасываются при ингаляции. Эффект развивается в течение 1—2 мин, максимальный — через 40—60 мин, продолжительность в среднем 4—5—6 ч, хотя препараты некоторых фирм влияют в течение 2 ч. При необходимости препарат принимают внутрь. Сальметерол, формотерол, кленбутерол действуют при ингаляционном введении 12 ч. При ингаляции мелких бронхов достигает только 10—20 % сальбутамола, всасывается постепенно, часть дозы после проглатывания абсорбируется из пищеварительного канала. При использовании таблеток пролонгированного действия препарат хорошо всасывается. Максимальная концентрация в крови составляет  $30 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ . Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3—9 ч, затем концентрация постепенно снижается. С белками крови связывается 10 %. Препарат подвергается биотрансформации в печени. Период полувыведения 3—8 ч. Независимо от способа введения выводится с мочой и желчью, преимущественно в неизмененном виде (90 %) или в форме глюкуронидов.

После ингаляции фенотерола 10—30 % активного ингредиента достигает нижних отделов дыхательных путей, оставшаяся часть оседает в верхних отделах дыхательных путей и в ротовой полости, некоторое количество проглатывается, поступает в пищеварительный тракт. После ингаляции 1 дозы препарата всасывается около 17 %, абсорбция двухфазная, 30 % фенотерола быстро абсорбируется с периодом полуабсорбции 11 мин, а 70 % — медленно с периодом полуабсорбции 2 ч. После приема внутрь приблизительно 60 % фенотерола абсорбируется, подвергаясь пресистемному метаболизму, вследствие чего биодоступность при пероральном приеме составляет приблизительно 1,5 %. Метаболизируется препарат практически полностью путем сульфатирования, в основном в стенке кишечника. В неизмененном виде фенотерол может проникать через плаценту и поступать в грудное молоко.

Адреналин, введенный парентерально, очень быстро разрушается моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой клеток печени, почек, слизистой кишечника, аксонов. Период полувыведения — 1—2 мин. Экскреция метаболитов (валилминдальной кислоты) осуществляется почками.

Системная биодоступность ипратропия бромида при ингаляционном пути введения низкая — около 7 % (при интраназальном введении — не менее 13 %). Действие развивается через 5 мин после ингаляции, достигает максимума через 30—60 мин. Продолжительность действия после ингаляции — до 8 ч. С белками плазмы крови связывается менее 20 % препарата бромида, поступившего в системный кровоток. Большая часть метаболизируется в печени, меньшая (около 3—6 %) — выводится в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения 3—4 ч. Препарат не проникает через ГЭБ.

Биодоступность тиотропия бромида составляет 19,5 %, с белками плазмы связывается 72 %, объем распределения  $32 \text{ л} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Через 5 мин после ингаляции пик концентрации в крови 3—4  $\text{л} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Препарат не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени с участием цитохрома Р-450. Экскреция составляет 14 %, преимущественно с мочой, незначительное количество — с фекалиями.

Максимальная концентрация фенспирида отмечена через 6 ч после приема в виде таблеток и 2,3 ч — в форме сиропа. Период полувыведения — 12 ч. Экскретирует преимущественно с мочой.



Аминофиллин (эуфиллин) при приеме внутрь быстро всасывается из кишечника (биодоступность выше 90 %). Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Скорость метаболизма и продолжительность действия неодинаковы у разных пациентов (в среднем около 6 ч).

Системная абсорбция беклометазона дипропионата возможна при любой форме введения (эндобронхиальной, интраназальной, ингаляции через рот). Степень связывания с белками плазмы крови — 87 %. В тканях, в том числе в печени, гидролизуются эстеразами с образованием соответственно беклометазона 17-монопропионата и свободного беклометазона, обладающего слабой противовоспалительной активностью. Период полувыведения — 3—15 ч. Основной путь экскреции (вне зависимости от способа введения) как неизмененного препарата, так и его полярных метаболитов — с фекалиями, лишь 10—15 % экскретируется с мочой. Терапевтический эффект развивается через 4—5 дней после начала введения и достигает максимума в течение нескольких недель.

**Фармакодинамика:**  $\beta_2$ -адреномиметики стимулируют аденилатциклазу, способствуют накоплению цАМФ, который связывается с плазмой, что приводит к расслаблению мышц, препятствуют дегрануляции тучных клеток. Это также связано со снижением концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в тучных клетках за счет повышения концентрации цАМФ.

Препараты улучшают микроцилиарный клиренс, устраняют антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов, могут снижать содержание калия, оказывать гипергликемический и липолитический эффекты, а также вызывать десенсибилизацию и редукцию  $\beta$ -адренорецепторов, в том числе на лимфоцитах. У  $\beta_2$ -адреномиметиков выражен токолитический эффект. М-холиноблокаторы уступают по эффективности адреномиметикам, что связано с меньшим влиянием на спазм мелких бронхов и бронхиол (чем дистальнее бронх, тем меньше М-холинорецепторов),  $M_3$ -холинорецепторы, обеспечивающие расслабление, находятся только на постсинаптической мембране, а блокада  $M_2$ -холинорецепторов пресинаптической мембраны усиливает выброс ацетилхолина.

Метилксантины блокируют  $A_1$ -аденозиновые рецепторы и активность фосфодиэстеразы в гладкомышечных клетках бронхов, накапливают цАМФ, что ведет к уменьшению внутриклеточ-

ной концентрации кальция, активности киназы легких цепей миозина и нарушению взаимодействия актина и миозина, а также последующему расширению бронхов. Подобный механизм лежит в основе расширения кровеносных сосудов. Препараты увеличивают концентрацию цАМФ в тучных клетках, снижают уровень кальция, препятствуя дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии. Блокируя фосфодиэстеразу в кардиомиоцитах, накапливая цАМФ и кальций, препараты оказывают положительное инотропное и хронотропное действие. У метилксантинов выражено в целом спазмолитическое и диуретическое влияние.

Эти средства улучшают мозговой кровоток, снижают венозное давление, легочное сосудистое сопротивление. Наблюдается усиление муколитического клиренса, стимуляция дыхательного центра, улучшение сокращений межреберных мышц и диафрагмы. Препараты оказывают антиагрегантный эффект.

Фенспирид блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, обладает противовоспалительным действием, уменьшая выработку факторов воспаления (цитокины, фактор некроза опухоли, свободные радикалы). У препарата выявлена также спазмолитическая активность.

Глюкокортикоиды стимулируют синтез липокортинов, вызывая экспрессию генов, подавляют активность фосфолипазы  $A_2$ , продукцию простагландинов, лейкотриенов, тромбоцитов, в меньшей мере влияют на другие ферменты, участвующие в снижении продукции факторов воспаления. Препараты обладают иммуносупрессивным действием, угнетая продукцию интерлейкинов, стволовых клеток, компонентов системы комплемента, взаимодействие Т- и В-лимфоцитов.

Препараты подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, тормозят образование антител, взаимодействие иммуноглобулинов с рецепторами на макрофагах, сенсibiliзируют  $\beta_2$ -адренорецепторы к адреналину.

Производные кромоглициевой кислоты (кромолин-натрий и др., а также недокромил-натрий) стабилизируют мембраны тучных клеток, препятствуют входу кальция, освобождению медиаторов воспаления, гистамина, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и других. Кетотифен, обладая данным эффектом, также блокирует  $H_1$ -рецепторы гистамина.

Зилеутон избирательно угнетает 5-липооксигеназу, препятствуя биосинтезу лейкотриенов, предупреждает бронхоспазм; зафирлукаст, монте-



лукаст блокируют лейкотриеновые рецепторы бронхиол (LTД<sub>4</sub>-рецепторы), устраняют бронхоспазм, оказывают противовоспалительное действие, уменьшая при этом проницаемость сосудов, экссудацию, отек слизистой оболочки.

**Показания к применению  $\beta_2$ -адреномиметиков** короткого действия,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адреномиметиков, адреналина гидрохлорида, М-холиноблокаторов, метилксантинов — купирование приступов астмы;  $\beta_2$ -адреномиметики, глюкокортикоиды пролонгированного действия, стабилизаторы мембран тучных клеток и препараты с антилейкотриеновым действием назначают в основном для профилактики приступов бронхиальной астмы.

**Побочные эффекты:** при применении  $\beta_2$ -адреномиметиков возможны тахикардия, тремор, отек слизистой оболочки бронхов, гипотензия, потливость, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, гиперемия лица; М-холиноблокаторы в виде ингаляции в основном вызывают сухость во рту, нарушение аккомодации, увеличение частоты сердечных сокращений.

Метилксантины провоцируют беспокойство, нарушение сна, возможны тремор, головная боль, тошнота, рвота, понос, тахикардия, аритмии. Глюкокортикоиды при ингаляции вызывают дисфонию (изменение, охриплость голоса), чувство жжения в зеве и гортани, редко — парадоксальный бронхоспазм, при длительном применении — кандидамикоз ротовой полости и глотки.

Кромоллин-натрий, другие производные кромалиновой кислоты, недокромил обычно вызывают местные реакции — жжение, першение в горле, кашель, кратковременный бронхоспазм.

При приеме кетотифена наблюдается седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

Зилеутон может вызвать лихорадку, миалгию, диспепсию, головокружения; зафирлукаст, монтелукаст — диспепсию, фарингит, гастрит, головную боль. Применения в практике спорта препараты не имеют, можно назначать при появлении бронхоспазма аллергической природы.

**Взаимозаменяемость препаратов.** При приступе бронхоспазма возможно применение  $\beta_2$ -адреномиметиков кратковременного действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин), введение адреналина гидрохлорида. Эти препараты противопоказаны при анемии, артериальной гипертензии, гипертиреозе, нарушениях функции почек. В таких случаях предпочтение отдается М-холиноблокаторам или метилксантинам.

При отеке легких медикаментозная терапия комплексная и имеет следующую направленность

I. Снижение гидростатического давления в легочных сосудах и сокращение венозного притока к сердцу:

- вазодилататоры, влияющие на вены и артерии — натрия нитропруссид, а также с преимущественным венодилатирующим действием — нитроглицерин;

- наркотические анагетика и нейролептики — морфин, фентанил, галоперидол в комбинации с антигистаминными средствами;

- транквилизатор диазепам;

- ганглиоблокаторы;

- бронхолитики — эуфиллин при отсутствии острого инфаркта миокарда.

II. Уменьшение объема циркулирующей крови и дегидратация легких:

- петлевые диуретики — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая;

- при резистентности к фуросемиду — осмотические диуретики (маннит, мочевины);

- усиление сократимости миокарда.

- препараты негликозидных кардиотоников — добутамин, дофамин.

- при отсутствии острого инфаркта миокарда с осторожностью проводят быструю дигитализацию (дигоксин, коргликон), продолжая лечение фуросемидом и ингибиторами АПФ.

Кроме того, проводят борьбу с гипоксией, нарушениями кислотно-щелочного равновесия (натрия гидрокарбонат), с бронхоспазмом (эуфиллин, глюкокортикоиды).

### **Кардиотонические средства**

Эти препараты подразделяют таким образом:

1. Сердечные гликозиды.

2. Негликозидные кардиотоники.

Сердечные гликозиды — препараты преимущественно растительного происхождения, оказывающие кардиотонический эффект, известны давно. В клинической практике их стали использовать в конце XVIII в. благодаря английскому врачу Уайтерингу. Исследования механизма действия в XIX—XX вв. были начаты украинским ученым А. И. Черкесом.

Классифицируют препараты по происхождению.

1. Препараты наперстянки:

- пурпурной — дигитоксин;

- шерстистой — дигоксин, лантозид С.

2. Строфанта — строфантин К, строфантин Г.

3. Ландыша — коргликон, настойка ландыша.



4. Горицвета — настой травы горицвета, кардиофит, кардиотон.

Эталонным препаратом считается дигоксин, во фтизиатрии и пульмонологии для лечения отека легких применяют также коргликон.

**Фармакокинетика.** Биодоступность дигоксина после приема таблеток — 60—85 %, после внутримышечного введения — 70—85 %; часть препарата, не подвергавшаяся абсорбции, инактивируется в нижнем отделе кишечника. Период полувыведения 34—51 ч. Препарат равномерно распределяется в органах и тканях, часть его выделяется в двенадцатиперстную кишку, подвергается реабсорбции, частично метаболизирует в печени. Связь с белками плазмы 35—40 %. Экскретируется преимущественно с мочой.

Коргликон при приеме внутрь разрушается, после внутривенного введения эффект наблюдается через 2—5 мин, достигает максимума через 15—30 мин, с белками плазмы не связывается, не биотрансформируется, не кумулирует. Выводится коргликон преимущественно с мочой.

**Фармакодинамика.** Сердечные гликозиды обладают положительным инотропным, отрицательным дромотропным, хронотропным действием, в малых дозах — отрицательным, а в больших — положительным батмотропным. Препараты усиливают и укорачивают продолжительность систолы, увеличивают минутный и ударный объем, удлиняют диастолу, улучшают кровоснабжение, приближают к норме артериальное и венозное давление, уменьшают объем циркулирующей крови, отеки, повышают диурез, оказывают успокаивающее действие на ЦНС.

Механизм кардиотонического эффекта связывают с блокадой  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФазы и последующим увеличением ионизированного кальция, возможно комплексобразование кальция с сократительными белками, при этом изменяются физико-химические свойства сократительных белков, нормализуется электролитный, белковый, нуклеиновый, углеводный, липидный обмен.

Показаны препараты при острой и хронической сердечной недостаточности, при наличии фибрилляции и других нарушений ритма.

**Побочные эффекты:** брадикардия, неполная блокада, экстрасистолия и другие нарушения сердечного ритма, желудочно-кишечные (диспепсия, тошнота, нарушение аппетита) и неврологические (головная боль, утомляемость, беспокойство, нарушение зрения), расстройства, редко — нарушения водного баланса, массы тела, аллергические реакции.

В спортивной медицине сердечные гликозиды применяют только в случае возникновения сердечной недостаточности.

Негликозидные кардиотоники:

1. Симпатомиметики — добутамин, дофамин.
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы — милринон.
3. Сенситизатор кальция — левосимендан (симдак).

Эти препараты используют, в основном, при рефрактерности к сердечным гликозидам и другим препаратам при острой сердечной недостаточности (кардиогенный шок, отек легких).

Из мочегонных средств при отеке легких чаще применяют петлевые мочегонные средства — фуросемид (лазикс), торасемид (торем), буметанид (юринекс), кислоту этакриновую (урегит), из осмотических диуретиков основным является маннитол (маннит).

**Фармакокинетика.** Петлевые диуретики при приеме внутрь быстро всасываются и проявляют свое действие — фуросемид через 60 мин, буметанид через 30—40 мин, кислота этакриновая через 1 ч, продолжительность действия 3—4 ч, 4—6 и 6—8 ч соответственно. При внутривенном введении фуросемид оказывает эффект через 3—4 мин, продолжительность действия — 1—2 ч, кислота этакриновая — через 15 мин, продолжительность эффекта 3—4 ч.

В плазме крови фуросемид на 91—97 % связан с белками, метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Экскреция происходит на 88 % через почки, 12 % — с желчью. При приеме внутрь период полувыведения составляет 1—1,5 ч, при внутривенном введении 1,8—2,2 ч.

Маннитол плохо всасывается в пищеварительном канале, метаболизируется в печени, выведение регулируется клубочковой фильтрацией. Экскреция происходит в течение 30—60 мин.

**Фармакодинамика.** Петлевые диуретики подавляют транспорт ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , селективно блокируя транспортную систему, в том числе уменьшая энергоснабжение ионных насосов, а также увеличивая выведение магния и кальция. Кроме диуретического эффекта оказывают антигипертензивное действие, снижают пред- и постнагрузку на миокард, уменьшают отек мозга и легких.

Маннитол не реабсорбируется в почечных канальцах, фильтруется в клетках эндотелия капилляров почечных клубочков, поддерживает высокое осмотическое давление в просвете нефрона, увеличивает объем мочи. При этом снижается реабсорбция натрия и хлора, реализуется диуретический эффект.



Препарат оказывает дегидратирующее действие, а при отравлениях — дезинтоксикационное. Благодаря применению при форсированном диурезе препарат понижает внутриглазное давление.

**Показания к применению:** фуросемид назначают при отеке легких, мозга, острых отравлениях, артериальной гипертензии, циррозах печени с явлениями артериальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности. Маннитол применяют при отеке легких, мозга, острых приступах глаукомы, отравлениях, олигурии.

**Побочные эффекты:** после приема фуросемида может наблюдаться развитие гипокалиемического алкалоза, гипомagneмии, гиперурекемии, гипергликемии, ототоксичности. Маннитол вызывает слабость, сухость во рту, тахикардию, судорожные реакции.

**Взаимозаменяемость.** При отеке легких — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая могут быть взаимозаменяемы. Маннитол не применяют при повышенном артериальном давлении.

#### **Формы выпуска препаратов**

Fenoterolum — флаконы по 15 мл; таблетки по 0,005 г

Salbutamolum — флаконы по 15 мл, таблетки по 0,002 г

Ipratropii bromidum — флаконы по 15 мл

Ketotiphenum — таблетки по 0,001 г

Euphyllinum — ампулы по 10 мл 2,4 %-го раствора; по 5 мл 2 %-го раствора

Cromolyn-natrium — капсулы по 0,02 г

Furosemidum — таблетки по 0,04 г; ампулы по 2 мл 1 %-го раствора

Acidum etacynicum — таблетки по 0,05; 0,1 г; ампулы по 0,05 г

Mannitolum — флаконы по 30,0 г; флаконы по 200, 400, 500 мл 15 %-го раствора

Pentaminum — ампулы по 1 мл 5 %-го раствора

Natrii nitroprussidum — ампулы, флаконы по 0,05 г

Corglyconum — ампулы по 1 мл 0,06 %-го раствора

### **МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА**

**Местноанестезирующие средства** — средства для местной анестезии, местные анестетики — это вещества, которые понижают чувствительность нервных окончаний вследствие прямого контак-

та с электровозбудимыми мембранами нервных клеток и замедляют проведение возбуждения по чувствительным нервным волокнам.

При соприкосновении с тканями местные анестетики в первую очередь устраняют болевую чувствительность и блокируют передачу импульсов. При углублении анестезии выключается температурная и другие виды чувствительности, в последнюю очередь — тактильная чувствительность (рецепция на прикосновение и давление). Действие это обратимое и избирательное.

Для местного обезболивания тканей во время оперативных вмешательств издавна применяли охлаждение льдом или легкоиспаряющимися жидкостями, перетягивание конечностей жгутами. Однако лишь после открытия фармакологами местноанестезирующих средств метод местного обезболивания получил широкое распространение в хирургии. В 1859 г. Ниман и Векслер выделили из листьев коки кокаин, который в дальнейшем стал использоваться в медицинской практике для местной анестезии. Первым анестезию кокаином предложил русский врач В. К. Анреп, который в 1879 г. наблюдал свойства кокаина в эксперименте на животных и на себе. Впоследствии хирургические операции с применением кокаина провели И. Н. Кацауров, А. И. Лукашевич, С. П. Коломинин, В. Ф. Войно-Ясенецкий и др. В 1884 г. кокаин был впервые использован при офтальмологических операциях. Однако недостаточное знание токсичности и дозирования стало причиной тяжелых осложнений, а в некоторых случаях — и гибели больных. Все это способствовало поиску менее токсичных аналогов кокаина.

После того как в 1892 г. было обнаружено, что местноанестезирующие свойства кокаина связаны с наличием в его структуре бензойной кислоты, образующей сложный эфир с аминоспиртом, совместными усилиями химиков и фармакологов были синтезированы и исследованы несколько тысяч структурных аналогов кокаина; некоторые препараты получили признание клиницистов и широко используются в различных странах.

**Фармакокинетика.** В основном препараты этой группы обладают сходными фармакокинетическими свойствами. Местноанестезирующие средства хорошо всасываются через слизистые оболочки (применение сосудосуживающих средств, например норадреналина, способствует уменьшению их всасывания и тем самым усилению и пролонгированию действия, а также уменьшению токсических проявлений). В тканях препараты гидролизуются при pH 7,4 (воспаленные ткани,



в которых среда более кислая, менее восприимчивы к действию препаратов). Продукты гидролиза — основания, которые и оказывают действие на нервные волокна, быстро разрушаются и выводятся в основном почками.

**Фармакодинамика.** Препараты этой группы оказывают местное и резорбтивное влияние. Местное действие: устраняют болевую, температурную, тактильную чувствительность и влияют на тонус сосудов (сосудосуживающее действие — кокаин, сосудорасширяющее — дикаин). Резорбтивные эффекты новокаина: анальгезирующий, противоаритмический, гипотензивный, холинолитический, адреноблокирующий, спазмолитический, противовоспалительный.

**Механизм действия.** Установлено, что при действии этих препаратов блокируются потенциалзависимые натриевые каналы, снижается проницаемость мембран нервных волокон для ионов натрия в результате конкуренции с ионами кальция, нарушается кальциевый ток, замедляется калиевый ток и повышается поверхностное натяжение фосфолипидов мембран. Снижается энергообеспечение транспортных систем ионов через мембраны нервных волокон (в результате нарушения окислительно-восстановительных процессов в тканях уменьшается продукция АТФ и других энергетических субстратов). Местные анестетики образуют комплекс с АТФ, что также уменьшает энергообеспечение функциональных процессов в клетке. Нарушается освобождение медиаторов, а также аксонный транспорт белков. Это приводит к угнетению образования потенциала действия и, следовательно, препятствует генерации и проведению нервного возбуждения.

Анестетики применяют для получения разных видов анестезии.

1. **Поверхностная** (терминальная) анестезия — анестетик наносят на слизистые, кожу, раневую, язвенную поверхность.

2. **Инфильтрационная** анестезия — послойное "пропитывание" тканей анестетиком.

3. **Проводниковая** анестезия — введение анестетика по ходу нерва, что прерывает проведение нервного импульса и приводит к утрате чувствительности в иннервируемой им области. Разновидностью такой анестезии является спинномозговая (анестетик вводят субарахноидально) и перидуральная (препарат вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга) анестезии.

По практическому применению местноанестезирующие средства подразделяют на следующие группы.

1. Средства для поверхностной анестезии — дикаин, анестезин, пиромекаин, лидокаин.

2. Средства для инфильтрационной анестезии — новокаин, тримекаин, лидокаин, ультракаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин.

3. Средства для проводниковой анестезии — новокаин, тримекаин, лидокаин, ультракаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин.

4. Средства для спинномозговой анестезии — тримекаин, лидокаин (для эпидуральной и субарахноидальной применяют также бупивакаин, ультракаин, ропивакаин).

5. Средства, применяемые в стоматологической практике — артикаин (ультракаин), лидокаин.

По химической природе местные анестетики подразделяют на две основные группы:

I. Сложные эфиры:

а) бензолэкголина (производное бензойной кислоты) — кокаин; сейчас не применяют в связи с развитием лекарственной зависимости;

б) парааминобензойной кислоты — новокаин, анестезин, дикаин;

в) бензофуранкарбоновой кислоты — бензофурокаин.

II. Замещенные амиды ацетанилида — лидокаин, тримекаин, пиромекаин, артикаин (ультракаин), бупивакаин, ропивакаин, мепивакаин.

Производные эфиров разрушаются эстеразами крови, производные амидов метаболизируются дезалкилированием в печени, поэтому их эффект более длителен. Эти средства нельзя применять в гнойных ранах при воспалительной реакции ( $pH = 5-6$ ). Чтобы препараты проявляли местноанестезирующее действие, должен происходить их гидролиз (освобождение оснований), такой гидролиз происходит в щелочной среде. Эфиры, производные парааминобензойной кислоты, нельзя применять с другими производными этой кислоты (сульфаниламидами), так как возможно конкурентное снижение действия.

**Дикаин**, превосходящий по активности новокаин, относится к препаратам, применяемым в основном для поверхностной анестезии в офтальмологии, отоларингологии. Это обусловлено его высокой токсичностью, превышающей токсичность кокаина, новокаина. Препарат назначают только с сосудосуживающими средствами, так как дикаин расширяет сосуды, тем самым усиливается его всасывание и повышается токсичность.

Отравление дикаином проходит в две стадии: на первой наблюдаются двигательное возбуждение, беспокойство, судороги, тошнота и рвота.



Стадия возбуждения переходит во вторую — стадию угнетения с развитием гипотонии, сердечно-сосудистой недостаточности, угнетением дыхания. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Помощь должна быть оказана на первой стадии. Необходимо удалить препарат путем промывания слизистых изотоническим раствором натрия хлорида. Парентерально вводят аналептики (кофеин, кордиамин и т. д.) для предотвращения угнетения сосудодвигательного и дыхательного центров.

**Анестезин** плохо растворяется в воде, поэтому его применяют только наружно в виде присыпок, паст, мазей на пораженную поверхность кожи при ранах, ожогах; энтерально в виде порошков, таблеток при болях в желудке, при язвенном колите, язвенной болезни; ректально в виде ректальных суппозиторий при геморрое и трещинах заднего прохода.

**Новокаин (прокаина гидрохлорид)** — препарат, используемый в основном для инфильтрационной и проводниковой анестезии.

**Фармакокинетика.** Препарат плохо проникает через слизистые оболочки, не суживает кровеносные сосуды. Продолжительность анестезии 30—60 мин. В организме быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови и тканей с образованием диэтиламиноэтанола, а также парааминобензойной кислоты. Продукты метаболизма выводятся почками.

**Фармакодинамика.** Оказывает местноанестезирующее и резорбтивное действие.

Основные эффекты при всасывании:

1. Влияние на ЦНС: угнетает чувствительность двигательной зоны коры, проявляет умеренную анальгезирующую и нейролептическую активность, подавляет висцеральные рефлексы, стимулирует деятельность дыхательного центра. Устраняет нисходящие тормозные эффекты ретикулярной формации. В больших дозах может вызвать судороги.

2. Воздействие на вегетативную (соматическую) нервную систему: холиноблокирующее действие обусловлено снижением высвобождения ацетилхолина под влиянием новокаина и проявлением у препарата ацетилхолинэстеразной активности. Оказывает ганглиоблокирующее действие. В больших дозах нарушает нервно-мышечную передачу.

3. Влияние на функции пищеварительного канала — снижает тонус гладких мышц и уменьшает перистальтику, угнетает секрецию пищеварительных желез.

5. Воздействие на сердечно-сосудистую систему: гипотензивное (результат угнетающего влияния на ЦНС и симпатические ганглии) и антиаритмическое действие. Увеличивается эффективный рефрактерный период и время проведения импульсов по проводящей системе сердца, снижаются возбудимость и автоматизм.

6. Уменьшает диурез.

7. Угнетает углеводный и жировой обмены.

**Показания к применению:** для местного обезболивания, купирования почечной колики (паранефральная блокада по Вишневскому).

**Побочные эффекты:** наиболее серьезные связаны с аллергическими реакциями, идиосинкразией (проявление которых различно — от кожной сыпи до анафилактического шока); гипотензией, судорогами, поэтому перед применением препарата требуется провести тщательный аллергологический анамнез и постановку проб на индивидуальную чувствительность.

**Тримекаин** преимущественно применяют для инфильтрационной, проводниковой анестезии. Он несколько токсичнее новокаина, но в 2—3 раза активнее и продолжительнее по времени действия (2—4 ч). Оказывает анальгезирующее, противоаритмическое, успокаивающее действие, может быть использован для спинномозговой анестезии.

**Лидокаин** — препарат универсального применения (для всех видов анестезии); оказывает действие в 2,5 раза сильнее и в 2 раза продолжительнее новокаина. Токсичность невысокая, на тонус сосудов не влияет. Широко назначают в кардиологии как противоаритмическое средство. Обладает успокаивающим эффектом, в малых дозах — противосудорожным.

**Бупивакаин** — высокоэффективный анестетик длительного действия (до 4—7 ч), используют для проводниковой, инфильтрационной, эпидуральной анестезии.

**Мепивакаин (скадонест)** по действию подобен лидокаину, однако эффект наступает быстрее и более продолжителен. Применяют для проводниковой, инфильтрационной, эпидуральной анестезии.

**Ропивакаин (наропин)** — наименее токсичный препарат, меньше влияет на сердечно-сосудистую систему.

**Артикаин (ультракаин, убистезин)** незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер, не проникает через плацентарный барьер, поэтому его назначают детям, кормящим матерям, беременным женщинам, обладает хорошей переносимостью, не влияет на заживление ран.



Применяют для проводниковой, инфильтрационной, эпидуральной анестезии. Чаще используют в виде комбинированного препарата с адреналином — артикаин с эпинефрином, ультракаин Д-С, ультракаин Д-С форте, убистезин форте.

**Ультракаин Д-С** — комбинированный препарат для местной анестезии в стоматологии; 1 мл инъекционного раствора содержит артикаина гидрохлорид и адреналина гидрохлорид (1:200 000, ультракаин Д-С форте — соответственно 1:100 000). Применяют для инфильтрационной и проводниковой анестезии при проведении стоматологических манипуляций.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Местноанестезирующие средства широко используются практически во всех отраслях клинической медицины, тем не менее, их применение в спорте весьма ограничено. В частности, использование наиболее эффективных анестетиков запрещено, а те, которые разрешены при медицинском обосновании (письменное подтверждение показаний к применению), могут применяться только местно или в виде внутрисуставных инъекций — бупивокаин, лидокаин, прокаин и вазоконстрикторные препараты, например адреналин (кроме кокаина). Мотивируется это тем, что при использовании этих препаратов для лечения травм могут возникнуть серьезные нарушения опорно-двигательного аппарата, некрозы и атрофия мышц. Кроме того, применение анестезирующих (а также наркотических) средств неизбежно приводит к возникновению изменений иммунологического статуса организма. Характер нарушений иммунитета сводится к проявлениям ситуационного (при эпизодическом кратковременном применении анальгетиков и анестетиков) или выраженного синдрома вторичного иммунодефицита. Синдром вторичного (приобретенного) иммунодефицита проявляется возникновением усталости, апатии, снижением трудоспособности и резистентности организма к стрессовым, инфекционным, геомагнитным и другим факторам, появлением манифестации скрытых в организме вялотекущих инфекционных процессов, более тяжелым протеканием банальных сезонных респираторных заболеваний. Иногда наблюдается также корреляция с синдромом повышенной или хронической усталости. Для спортсменов чаще симптоматичным признаком появления вторичной иммунологической недостаточности является более быстрая, а также немотивированная мышечная утомляемость

или тяжесть и слабость в мышцах после пробуждения (до 9 ч утра) или в первой половине дня.

В случае развития вторичной иммунологической недостаточности при заборе крови на иммунограмму до 9 ч утра наблюдаются признаки недостаточности неспецифических факторов иммунологической резистентности (фагоцитарного числа, фагоцитарной активности, НСТ-теста), а также иммунодефицита Т-клеточного звена (Т-лимфоцитарного пула в целом, CD3+ лимфоцитов), но иногда — избирательно, в первую очередь, Т-активных лимфоцитов, которые в здоровом состоянии уничтожают инфекционные агенты в течение первых четырех часов, а также Т-хелперов (CD4+) лимфоцитов.

Проявления приобретенного вторичного иммунодефицита могут иметь разную степень выраженности (I—III степень). Если иммунологическая недостаточность будет в пределах до 34 % отклонения от нормы (I степень), такое иммунодефицитное состояние является транзиторным, или ситуационным, и может пройти без специфической коррекции. Если степень отклонения показателей будет составлять 34—66 % (II степень) или свыше 66 % (III степень), в этом случае требуется квалифицированная помощь иммунолога для проведения курсовой коррекции (до 2 мес) или заместительной постоянной иммуностимуляции (при III степени).

Местноанестезирующие препараты являются одними из наиболее важных лекарственных средств в спортивной медицине (особенно в спортивной травматологии), и ограничения на их применение не оправданы с научной точки зрения. Действительно, неграмотное, с превышением терапевтических доз, без достаточно обоснованных медицинских показаний назначение этих препаратов может иметь все указанные отрицательные последствия. Поэтому местные анестетики, как и любые другие сильнодействующие фармпрепараты, должны применяться только по четким медицинским показаниям, по назначению и под контролем спортивного врача или врача-травматолога, соответственно любые ограничения по их применению в клинической практике (в том числе и в спортивной медицине) должны носить медицинский характер, а не определяться функционерами WADA.

#### **Формы выпуска препаратов**

**Anaesthesinum** — порошок; таблетки по 0,3 г; мазь 5 %-я

**Dicainum** — порошок; пленки



Lidocaini hydrochloridum — ампулы по 10 и 20 мл 1 %-го раствора; ампулы по 2 и 10 мл 2 %-го раствора; ампулы по 2 мл 10 %-го раствора; гель 2 %-й по 30 г в тубах

Novocainum — порошок; ампулы по 1, 2, 5, 10, 20 мл 0,25 и 0,5 %-го раствора; ампулы по 1, 2, 5, 10 мл 1 и 2 %-го раствора; флаконы по 200 и 400 мл 0,25—0,5 %-го раствора; мазь 5 и 10 %-я; ректальные суппозитории (0,1 г)

Trimesainum — порошок; ампулы по 10 мл 0,25 %-го раствора; ампулы по 2, 5, 10 мл 0,5 и 1 %-го раствора; ампулы по 1, 2, 5, 10 мл 2 %-го раствора; ампулы по 1 и 2 мл 5 %-го раствора

Ultracainum — ампулы по 1 мл 1 и 2 %-го раствора; ампулы по 2 мл 4 %-го раствора

Bupivacaini hydrochloridum — ампулы по 1 мл 0,5 %-го раствора; флаконы по 20 мл 0,25—0,5 %-го раствора

## ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Анксиолитические средства (транквилизаторы) с лечебной целью спортсменам назначают только при необходимости устранения тревоги, внутренней эмоциональной напряженности, которые могут возникнуть у спортсмена в результате неудачного выступления.

Транквилизаторы — это психотропные лекарственные средства, способствующие устранению тревоги, страха, беспокойства, внутреннего напряжения. Применяют их при невротических и пограничных состояниях. Появившись в 1955 г., эти препараты сегодня лидируют по частоте применения. Основные эффекты действия этих средств — транквилизирующий (от лат. tranquillum — спокойствие, покой), анксиолитический (от лат. anxius — тревожный, полный боязни, охваченный страхом), атарактический (от греч. ataraxia — невозмутимость, спокойствие духа), антифобический (от греч. phobos — страх) позволяют широко применять их в целях коррекции психоэмоционального состояния человека.

Транквилизаторы действуют на эмоциональную сферу человека, вызывая чувство безмятежности и спокойствия, снимают чувство страха, беспокойства, тревогу. Для всех групп этих средств (анксиолитики или противотревожные средства) характерны основные эффекты: анксиолитический (антифобический), гипнотический (облегчение наступления сна), миорелаксанта́ный (центральная миорелаксация) и противосудорож-

ный. Все транквилизаторы отличаются между собой по соотношению влияния на эти четыре компонента, что и обуславливает их выбор для клинического использования. Механизм действия транквилизаторов связан с уменьшением возбудимости подкорковых областей головного мозга (лимбической системы, таламуса, гипоталамуса), которые контролируют эмоциональные реакции в организме человека, тормозя реакции между подкорковыми образованиями и корой больших полушарий, а также блокируют полисинаптические спинальные рефлексy, что является причиной миорелаксации. Они слабо действуют на норадренергические и дофаминергические, серотонинергические системы.

Некоторые из них воздействуют на ГАМКергические и бензодиазепиновые рецепторы (аминалон), в то время как другие влияют на холинергические системы мозга. Существуют и другие молекулярные механизмы действия транквилизаторов, которые активно дискутируются экспериментальными и клиническими фармакологами. Длительный бесконтрольный прием транквилизаторов может вызвать лекарственную зависимость. Препараты этой группы потенцируют влияние алкоголя на организм. Не рекомендуются водителям транспорта.

Транквилизаторы, как и нейролептики, оказывают угнетающее (депримирующее) влияние на ЦНС, но, в отличие от нейролептиков, не имеют выраженного антипсихотического эффекта, они способствуют устранению различных невротических и неврозоподобных нарушений, уменьшая психоэмоциональную окраску поведения человека.

По химическому строению транквилизаторы можно разделить на следующие группы:

1) производные бензодиазеина (бензодиазепины) — хлорзепид (хлордiazепоксид, элениум), сибазон (дiazепам, реланиум), гидазепам, феназепам, нозепам (оксазепам, тазепам), мезапам (медазепам, рудотель), лоразепам (лоран), бромазепам, альпразолам (ксанакс), тофизолам (грандаксин), эстазолам, клоразепат, клобазам, тетразепам;

2) карбаминовые эфиры замещенного пропандиола — мепротан (мепробамат);

3) производные дифенилметана — амизил, гидроксизин;

4) производные бупирона — буспирон;

5) транквилизаторы различных химических групп — мебикар, фенибут (ноофен), триоксазин, оксолидин.



В клинической практике транквилизаторы часто разделяют на две группы: типичные и атипичные. К первым относят производные бензодиазепина, учитывая наибольшую изученность их действия, значительное распространение и применение; к атипичным — производные других химических классов. Производные бензодиазепина (типичные транквилизаторы), которые очень часто используются в клинической практике вследствие низкой токсичности, определяют термином “транквилизаторы”, хотя это и не совсем корректно.

Интересно, что термин “транквилизатор” (успокоитель) появился во Франции более 100 лет тому назад и поначалу не имел никакого отношения к фармакологии. Им обозначали специальное кресло, к которому привязывали больных с психомоторным возбуждением, не поддающихся уговорам. Когда впервые в 1954 г. в США был выпущен первый транквилизатор мепробамат, его потребление только за один год составило несколько миллиардов таблеток (около 30 таблеток на каждого жителя США). Препарат приобрел популярность у больных и здоровых людей как средство коррекции психоэмоционального состояния при различных соматических заболеваниях, неврозах, жизненных неудачах, конфликтах, робости и т. п. Появились сообщения рекламного характера, которые гласили, что, наконец, найдено лекарственное средство против главной болезни XX в. — стресса. Одновременно были разработаны инструкции, которые обязывали не назначать транквилизаторы летчикам, водителям, операторам и др. Однако первые два года применения транквилизаторов развеяли этот миф. Вместе с тем бум использования транквилизаторов не уменьшался, и в настоящее время по частоте применения они вышли на первое место в мире среди других лекарственных средств (среди транквилизаторов самыми широкоиспользуемыми являются производные бензодиазепина). Только в последние годы разработаны четкая стратегия и тактика их клинического применения, а также возможность коррекции психики здорового человека.

Говоря более конкретно о производных бензодиазепина, нужно отметить, что своим открытием они обязаны случайности. Несколько сотен миллиграммов химического вещества лежали всеми забытые где-то в углу лаборатории Hoffmann-La Roche, после того как впервые были синтезированы Л. Штернбахом в 1955 г. Другие проекты в лаборатории стали более важными, и лишь два года спустя при уборке забытое вещество было

обнаружено во второй раз и подвергнуто анализам. Новое химическое вещество, названное хлордiazепоксидом, оказалось способным укрощать агрессивных животных без явного седативного эффекта. Новый препарат был выпущен на рынок фирмой Roche под названием “либриум”, и началась эра бензодиазепинов. К 1963 г. Roche монополизировала рынок, выпустив второй бензодиазепин — diaзепам (валиум), который стал наиболее часто назначаемым препаратом такого типа, а также эталоном для целого класса седативных фармакологических средств. Безопасность, особенно при передозировке, стала ключевым аргументом для продажи, однако обнаружилось, что и либриум, и валиум вызывают зависимость. Это же относится и к третьему бензодиазепину фирмы Roche — нитразепаму (могадону), выпущенному на рынок в 1965 г. как снотворное. Всего описано более 2000 фармакологически активных производных бензодиазепина, из них свыше 100 выпускаются в мире в виде лекарственных средств. Производные бензодиазепина составляют наибольшую по численности группу психотропных лекарственных средств. Большинство из них — это производные 1,4-бензодиазепина, но применяются и производные 1,5-бензодиазепина.

Наиболее эффективными являются *производные бензодиазепина*: хлордiazепоксид (хлордiazепоксид, элениум, либриум), diaзепам (сибазон, седуксен, реланиум, валиум), феназепам, нозепам (тазепам, оксазепам), мезепам (рудотель, медазепам).

**Фармакокинетика.** Производные бензодиазепинов хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, образуют комплексы с белками. Накапливаются в жировой ткани и из нее поступают в кровь. Метаболизируются в печени, выделяются в основном с калом.

**Фармакодинамика.** Основное действие транквилизаторов на ЦНС связывают с влиянием на структуры лимбической системы и коры больших полушарий. Эти препараты усиливают ГАМК-ергическое торможение нервных клеток, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, аллостерическими регуляторными центрами ГАМКергического рецепторного комплекса. Производные бензодиазепинов повышают чувствительность ГАМК<sub>A</sub> рецептора к своему медиатору. В центре этого рецептора находится хлорный канал, который открывается при активации ГАМК<sub>A</sub> рецептора. Усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает повышение потенциала (гиперполяризацию) мембраны, при этом активность нейронов



во многих отделах мозга снижается. Седативный эффект связан с влиянием на другой тип бензодиазепиновых рецепторов (менее чувствительных к бензодиазепинам), локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, в неспецифических ядрах таламуса.

Мепротин обладает подобным механизмом действия.

Амизил и гидроксизим блокируют центральные М-холинорецепторы. Буспирон преимущественно влияет на серотониновые рецепторы, является частичным агонистом 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов.

**Фармакодинамика.** Основные эффекты транквилизаторов — анксиолитический, атарактический, антифобический, седативный, вегетостимулирующий. У диазепама отмечено гипотензивное, противоаритмическое действие. Транквилизаторы способны также понижать тонус скелетных мышц, снижать концентрацию внимания, некоторые обладают снотворным действием либо способствуют развитию сна, потенцируют действие снотворных, седативных, наркотических средств, проявляют противосудорожную активность. Небензодиазепиновые транквилизаторы оказывают более специфическое влияние на ЦНС, не обладают другими эффектами (фенибут, мебикар и др.).

Наиболее выраженным анксиолитическим действием обладает феназепам, его седативный эффект превосходит таковой у других препаратов.

К “дневным транквилизаторам” — препаратам, которые не обладают или оказывают незначительное снотворное действие, не снижают работоспособность, можно отнести мезапам (рудотель). Препарат обладает менее выраженным седативным и снотворным действием. К ним же относятся гдазепам, тофизопам, мебикар.

**Показания к применению:** неврозы и неврозоподобные состояния, эпилептический статус, эпилепсия, мышечный гипертонус, реактивные состояния, бессонница, премедикация перед операциями.

**Побочные эффекты:** при длительном применении транквилизаторов возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости (психической и физической), характерен синдром отмены; следует также отметить появление сонливости, ухудшение памяти и возможности сосредоточиться, замедление нервно-мышечной реакции, появление неуверенности при ходьбе и нарушение ориентации. Производные бензодиазепамина могут снижать потенцию и нарушать менструальный цикл.

В обобщенном виде основные транквилизаторы представлены в таблицах 2.23 и 2.24.

ТАБЛИЦА 2.23 — Транквилизаторы и показания к их клиническому применению

Название	Фармакодинамика и показания к применению	Дозы	Побочные явления
Хлорзепид (хлордiazепоксид)	Успокаивает ЦНС, мышечный релаксант, проявляет противосудорожное, снотворное действие. Подавляет страх, тревогу. Применяют при неврозах, возбуждении, напряженности, страхе, алкогольной абстиненции	В таблетках по 0,005—0,01 г в день в течение 2 нед	Сонливость, нарушения менструального цикла, снижение либидо. Не назначать при заболеваниях печени, почек
Сибазон (дiazепам)	Снимает эмоциональное напряжение, снижает тревогу, расслабляет мышцы, оказывает снотворное действие. Показан при психопатиях, неврозах, фобиях, навязчивых состояниях, абстиненции при алкоголизме	В таблетках по 0,0025—0,005 г, постепенно увеличивать до 0,01 г не более 2 мес; 0,5 %-й раствор по 2 мл	Аналогичные таковым у хлорзепида
Феназепам	Высокоактивный транквилизатор, анксиолитик, противосудорожное, снотворное, миорелаксирующее действие. При неврозах, психопатиях (тревоге, страхе, эмоциональной лабильности)	В таблетках по 0,00025—0,0005 г 2—3 раза в день. Не более 0,01 г в сутки	Сонливость, мышечная слабость, головокружения и другие
Нозепам (оксазепам)	Фармакологическое действие сходно с сибазоном, менее активен, токсичен. Переносится лучше, чем другие препараты. При неврозах, психопатиях, нарушениях сна, судорожных состояниях	В таблетках по 0,005—0,01 г	Сонливость, мышечная слабость, вялость, диспепсические явления
Лоразепам	Выраженный транквилизатор. Показания к применению аналогичные сибазону	Овальные таблетки по 0,00125—0,0025 г	Такие же, как и у других транквилизаторов бензодиазепинового ряда
Бромазепам	Оказывает действие, аналогичное лоразепаму, но непродолжительное	В таблетках по 0,0015—0,003 г 3 раза в день	Предосторожность и противопоказания, как и у предшествующих препаратов



Название	Фармакодинамика и показания к применению	Дозы	Побочные явления
Мезапам	Анксиолитическое, противосудорожное действие. Менее выражено миорелаксирующее и угнетающее влияние, "дневной транквилизатор". При неврозах, психопатиях, раздражительности, напряжениях, тревоге, страхе	В таблетках по 0,01—0,02 г 2 нед	Сонливость, головокружение, тахикардия, запор, нарушение аккомодации
Гидазепам	Анксиолитическое и противосудорожное действие. Имеет активирующий компонент, слабо выражено миорелаксирующее действие. "Дневной транквилизатор" при неврозах, мигрени, раздражительности, эмоциональной лабильности	В таблетках по 0,02—0,05 г 3 раза в день до 3—4 мес	Осложнения, как и у других бензодиазепиновых транквилизаторов
Клобазам	Анксиолитический и противосудорожный препарат. При страхе и как вспомогательное средство при эпилепсии	В таблетках по 0,01—0,02 г	Противопоказания, как и для других бензодиазепинов
Альпразолам	Короткое действие для купирования чувства страха, тревоги, при депрессиях. Кумулирует в организме	В таблетках по 0,00025—0,0005 г 3 раза в день	Осложнения такие же, как и у сибазона
Тетразепам	Особо выражено миорелаксирующее, анксиолитическое, седативное, противосудорожное действие. При мышечных контрактурах, миозитах, сопровождающихся болевым синдромом	В таблетках по 0,05—0,15 г в сутки	Сонливость, головокружение, атаксия
Мепротан (мепробамат)	Более эффективен и менее токсичен. Тормозит передачу возбуждения в области вставочных нейронов спинного мозга, миорелаксант, успокаивает ЦНС. Применяют при неврозах с тревогой, страхом, аффективной возбудимостью	В таблетках по 0,2—0,4 г 2—3 раза в день 1—2 мес	Диспепсия, сонливость, нарушение координации движений
Амизил (бенактизин)	Блокирует центральные и периферические холинорецепторы, центральный холинолитик. Блокирует возбуждение блуждающего нерва, транквилизатор. Применяют при фобических состояниях	В таблетках по 0,001—0,002 г 1—3 раза в день 4—6 нед	Сухость во рту, учащение пульса, расширение зрачков. Эйфория, головокружение
Оксилидин (бензоциклин)	Оказывает успокаивающее действие, уменьшает лабильность корковых нейронов и блокирует ретикулярную формацию ствола мозга. Малотоксичен	В таблетках по 0,02 г на прием 3—4 раза в день В ампулах по 1 мл 2 и 5 %-й раствор	Кожные высыпания, сухость во рту
Мебикар	Умеренный "дневной транквилизатор", не нарушает координации движений. Применяют при неврозах с явлениями раздражительности, эмоциональной возбудимости	В таблетках по 0,2—0,3 г 2—3 раза в день до 2—3 мес	Аллергические реакции, зуд, снижение АД
Триоксазин	Транквилизатор с тонизирующим эффектом, не обладает миорелаксирующим действием. Применяют при гипостенических состояниях	В таблетках по 0,3 г в течение 1 мес	Слабость, вялость, сухость во рту
Тофизопам	Обладает транквилизирующими свойствами, не вызывает сонливости и миорелаксирующего действия	В таблетках по 0,05—0,1 г 1—3 раза в день	Диспепсия, аллергические реакции, повышенная возбудимость

ТАБЛИЦА 2.24 — Типичные пероральные суточные дозы, их эквиваленты и фармакологические характеристики транквилизаторов и снотворных препаратов

Препарат	Типичная суточная доза (мг)	Доза препарата, приблизительно эквивалентная 5 мг диазепама*	T <sub>1/2</sub> препарата и его активных метаболитов (ч)
Бензодиазепины			
Алпразолам	1—4	0,5—1	14
Бромазепам	6—9	3—6	16
Клобазам	30—80	10	18,40
Клоназепам	4—8	0,5	35
Диазепам	5—20	5	30, 75
Флунитразепам	0,5—2	1—2	23, 25, 31
Лоразепам	2—4	1	12
Нитразепам	5—20	5—10	25
Оксазепам	45—90	15—30	10



Препарат	Типичная суточная доза (мг)	Доза препарата, приблизительно эквивалентная 5 мг диазепама*	T <sub>1/2</sub> препарата и его активных метаболитов (ч)
Темазепам	10—30	10—20	15
Триазолам	0,125—0,25	0,25	3
Прочие			
Буспирон	15—30	—	3
Зопиклон	3,75—7,5	—	5

\*Различная степень сродства к рецепторам и различные периоды полувыведения позволяют говорить лишь о примерной эквивалентности указанных дозировок.

Таким образом, в арсенале врача имеется большое число самых разнообразных транквилизаторов, с помощью которых можно корректировать функции коры головного мозга, подкорковых образований, гипоталамические центры, ретикулярную формацию, спинномозговую нейрональную передачу, центральную и периферическую вегетативную нервную систему. Врач может выбрать необходимый больному препарат в соответствии с его индивидуальными свойствами и фармакодинамикой транквилизатора.

#### Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки

Основным показанием к применению бензодиазепинов является психическая дезадаптация, при которой преобладают психопатологические нарушения невротического уровня. Способствуя сбалансированию механизмов при нарушении психической адаптации, транквилизаторы проявляют универсальное влияние на различные психопатологические проявления невротического характера. В процессе лечения происходит не только редукция эмоциональных компонентов в структуре невротических и неврозоподобных нарушений, но и уменьшаются вегетативные дисфункции, неврастенические нарушения, расстройства сна и другие проявления, характерные для большинства смежных форм психических расстройств. Серьезным побочным действием транквилизаторов группы бензодиазепинов является быстровозникающая психическая зависимость, в связи с чем даже в медицинской практике применение их ограничивается.

Как допинги транквилизаторы применяются в сложнотехнических видах спорта, например, при выполнении обязательной программы в фигурном катании и других (различные виды стрельбы), для снятия чувства страха, неуверенности в себе. Известны случаи применения с этой целью нитразепама, сибазона, феназепама. Случаев дисквалификации спортсменов за употребление транквилизаторов

немного. В частности, в 1986 г. в приеме транквилизаторов был уличен пятиборец Л. Норвуд.

Разумеется, в силу того что транквилизаторы вызывают психическую зависимость, их бесконтрольный прием недопустим. Тем не менее при наличии медицинских показаний назначение этих препаратов спортсменам вполне оправдано — в равной степени, как и любым другим лицам, имеющим медицинские показания к приему транквилизаторов. Очевидно, если бы не ограничения “запретительного” характера, транквилизаторы должны бы занимать не последнее место в арсенале спортивного врача, и притом отнюдь не как допинговые средства; при этом следовало бы обратить внимание на “дневные” транквилизаторы, не вызывающие сонливости (тидазепам и др.).

#### Седативные средства

Спортсменам при развитии неврозов, вегетососудистой дистонии, бессоннице чаще назначают седативные средства, повышающие процесс торможения.

##### Классификация седативных препаратов

1. Препараты брома — натрия бромид, бромвалидол, адонис-бром, бромкамфора.

2. Монопрепараты растений — настойки и сухой экстракт валерианы, настойки пустырника, настойка пиона.

3. Барбитураты в комбинации с препаратами других групп — корвалдин, валокордин, корвалтаб, корвалол.

4 Мелатонин (вита-мелатонин, мелоксон).

5. Прочие комбинированные препараты — дорминлакт, ново-пассит, седавит, седуксен-форте, флорисед-здоровье, гербион — успокаивающие капли, персен, трифлумен, фитосед и др.

Механизм их действия связан с усилением процессов торможения, для валерианы характерна тампонада натриевых каналов, повышение роли ГАМК.



ТАБЛИЦА 2.25 — Основные седативные средства

Название	Действие	Дозы
Валериана (корневище с корнями)	Уменьшает возбудимость ЦНС, усиливает действие снотворных и спазмолитиков. Применяют при неврозах, бессоннице как успокаивающее	Настой 7,5 г корневища заварить в 1 стакане воды. Принимать по 1 ст. ложке 2—3 раза в день. Настойка по 20—30 капель 3—4 раза в день. Экстракт, настой, таблетки с витаминами. Капли камфорно-валериановые по 20—30 капель в день
Валокормид	Входят настойки валерианы, ландыша, красавки, ментол, натрия бромид. Успокаивающее и спазмолитическое средство. Применяют при неврозах	По 10—20 капель 2—3 раза в день
Валоседан	Экстракт валерианы, настойки хмеля, боярышника, ревеня, барбитал-натрий, спирт этиловый, вода очищенная. Оказывает успокаивающее действие	По 1 ч. ложке 2—3 раза в день
Корвалол (валокордин)	Этиловый эфир бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, мята перечная, спирт этиловый, вода очищенная. Седативное и спазмолитическое средство. Применяют при неврозах, спазмах коронарных сосудов, бессоннице	До еды по 15—30 капель 2—3 раза в день
Пустырник (трава, настойка, экстракт)	Применяют при повышенной нервной возбудимости, неврозах	Траву (15 г) заварить 1 стаканом воды, принимать по 1 ст. ложке 3—4 раза в день; настойка 30—50 капель 3—4 раза в день, экстракт по 15—20 капель 3—4 раза в день
Трава пассифлоры (настойка, экстракт)	Применяют при повышенной возбудимости	По 20—30 капель 3—4 раза в день
Натрия бромид	Усиливает торможение в коре головного мозга при повышенной возбудимости. Применяют при неврастении, неврозах, истерии, эпилепсии и хорее	По 0,1—1 г 3—4 раза в день
Калия бромид	Оказывает успокаивающее действие	В таблетках по 0,5 г 3—4 раза в день
Бромкамфора	Действует успокаивающе, улучшает сердечную деятельность. Применяют при повышенной возбудимости, неврозах, неврастении	В порошках и таблетках по 0,15—0,5 г 2—3 раза в день

Препараты, обладающие седативными свойствами, применяются гораздо раньше транквилизаторов и усиливают тормозной процесс в ЦНС, действие снотворных и нейротропных средств. Не оказывают влияния на фобии как транквилизаторы и не вызывают лекарственной зависимости. В малых дозах подобным эффектом обладают снотворные средства, к ним относятся препараты растительного происхождения и бромиды. Последние используются для коррекции двигательной активности в армии и других изолированных контингентах. Основные седативные средства представлены в таблице 2.25.

По возможности и при адекватном течении невротических состояний имеет смысл начинать лечение именно с седативных средств, а затем переходить на транквилизаторы.

#### Формы выпуска препаратов

Chlozepidum — таблетки и драже по 0,005 г

Diazepamum — таблетки по 0,005; 0,001 и 0,002 г; ампулы по 2 мл 0,5 %-го раствора

Rhenazepamum — таблетки по 0,00025 и 0,001 г

Mezepamum — таблетки по 0,01 г

Natrii bromidi — раствор 1; 2 и 3 %-й

Rhizoma cum rhadicibus Valerianae — в упаковке по 100 г или в брикетах по 75 г; настойка (Tinctura Valerianae) во флаконах по 30 мл; густой экстракт (Extr. Valerianae) таблетки по 0,02 г; жидкий экстракт (Extr. Valerianae fluidum) для приготовления микстур 1 : 2

Herba Leonuri — в упаковке по 100 г; настойка (Tinctura Leonuri) — во флаконах по 25 мл; экстракт жидкий 1 : 2 (Extr. Leonuri fluidum)

Rhizoma cum rhadicibus Polemonii coerulei — корневище с корнями резаное по 100 г

Corvaldinum — капли во флаконах по 25 мл

### ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

#### Препараты гормонов гипоталамуса

Препараты гипоталамуса, гипофиза, эпифиза, щитовидной, паращитовидной и поджелудочной желез относят к пептидным гормонам.



**Серморелин** — синтетический аналог природного рилизинг-гормона роста человека; используют для диагностики.

**Рифатиронин**, а также протирелин — синтетические аналоги тиротропинрилизинг-гормона, высвобождают тиреотропный гормон; применяют для диагностики.

Препараты, стимулирующие высвобождение гонадотропных гормонов, в зависимости от концентрации могут стимулировать и угнетать секрецию гормонов гипофиза.

**Ганиреликс** — препарат с высокой антагонистической активностью в отношении природного гонадотропного гормона; применяют при преждевременном половом созревании.

**Цетиреликс** — антагонист лютеинизирующего рилизинг-гормона.

**Гонадорелин**, вводимый прерывисто, повышает продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, его применяют для диагностики и лечения гипогонадизма.

**Соматостатин** — синтетический тетрапептидный аналог соматостатина, а октреотид — октапептидный аналог соматостатина.

*Показания к применению:* остановка кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

### **Препараты гормонов аденогипофиза**

Гормонам аденогипофиза принадлежит важная роль в регуляции инскреторной функции эндокринных желез. Некоторые из них в виде фармацевтических препаратов используются в лечебных целях. (Препараты АКТГ, СТГ и ХГТГ отнесены к допинговым, поэтому они рассмотрены в главе 3.)

**Тиротропин** — препарат тиреотропного гормона (ТТГ) — видоспецифичный гликопротеин с молекулярной массой 24 000—30 000.

*Фармакодинамика:* стимулирует образование и дифференцирование интерфолликулярного эпителия щитовидной железы, а также выработку и поступление в кровь ее гормонов — йодированных тиронинов.

*Показания к применению:* при остром воспалении и гипофункции щитовидной железы с диагностической целью.

### **Препараты гормонов нейрогипофиза**

Гормоны нейрогипофиза — вазопрессин и окситоцин синтезируются в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах подбугорной области и по аксонам супраоптикогипофизарного нервного пути поступают в заднюю долю гипофиза, где депонируются. Оба гормона являются октапептида-

ми, в структуре которых содержатся циклическое ядро и боковая цепь.

#### **Окситоцин**

*Фармакокинетика:* действие препарата при введении в вену развивается через 1—2 мин и продолжается 15—20 мин.

*Фармакодинамика:* увеличивает проницаемость мембран для ионов  $K^+$ , а также внутриклеточное содержание  $Na^+$  и  $Ca^{++}$ , в результате чего понижается потенциал и повышается клеточная возбудимость, стимулируется аденилатциклазная система. Это приводит к стимуляции сокращения тела матки, особенно в конце беременности, понижению тонуса шейки матки.

*Показания к применению:* родовая слабость, атония матки, гипотонические маточные кровотечения, для удаления последа при кесаревом сечении.

*Противопоказания:* несоответствие размера головки плода размерам таза, поперечное и косое положение плода, угрожающий разрыв матки. При передозировке возникает риск разрыва матки и послеродовых кровотечений.

**Вазопрессин** (в Украине не зарегистрирован).

*Фармакокинетика:* действие препарата развивается через 30—45 мин после введения.

*Фармакодинамика:* стимулирует образование ц-АМФ, фосфорилирует белковые молекулы, повышает реабсорбцию воды через апикальную мембрану, оказывает регулирующее действие на реабсорбцию воды дистальными канальцами почек; задерживает ионы  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , суживает сосуды и капилляры, повышает АД.

*Показания к применению:* ночное недержание мочи, несахарный диабет.

*Побочные эффекты:* задержка натрия и воды, повышение АД.

**Дезмопрессин** — синтетический полипептид, аналог вазопрессина.

**Питуитрин** — препарат, содержащий окситоцин и вазопрессин (в Украине не зарегистрирован).

*Фармакокинетика:* начало действия через 2—3 мин, продолжительность — 15—20 мин.

*Показания к применению:* возбуждение и усиление сократительной активности матки при первичной и вторичной ее слабости, гипотонические кровотечения, нормализация инволюции матки в послеродовой и послеабортный период, ночное недержание мочи, несахарный диабет.

*Побочные эффекты:* задержка натрия в организме, отеки, повышение АД.



**Адиурекрин** представляет собой сухой питуитрин, содержит главным образом антидиуретический гормон (АДГ).

**Фармакокинетика:** начало действия через 15—20 мин, продолжительность — 6—8 ч.

**Показания к применению:** как антидиуретическое средство при несахарном мочеизнурении, ночном недержании мочи.

**Побочные эффекты:** хронический аллергический ринит, резистентность к препарату.

### **Препараты гормонов эпифиза**

Эпифиз играет важную роль в механизмах биоритмов.

Гормоном эпифиза является мелатонин, который образуется из серотонина путем ацетилирования и О-метилования. Мелатонин нормализует циркадные ритмы, ускоряет приспособление к быстрой смене часовых поясов, нормализует психоэмоциональный статус, регулирует нейроэндокринные функции, проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства, отмечены нейропротекторные свойства.

**Показания к применению:** в качестве средства, регулирующего сон (процессы засыпания), для нормализации биологического ритма при смене часовых поясов.

**Побочные эффекты:** отеки, сонливость.

### **Препараты гормонов щитовидной железы**

Эндокринная функция щитовидной железы зависит от поступления в организм йода и его соединений. Неорганические йодиды усваиваются легко, причем избыток йода не изменяет функции нормальной железы. Под влиянием пероксидазы из йодидов освобождается атомарный йод. Взаимодействуя в щитовидной железе с тирозином, он образует 3,5-дийодтирозин. Сопряжение двух его молекул дает тироксин, или 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (Т<sub>4</sub>), содержащий до 65 % йода. В щитовидной железе синтезируются также 3,5,3'-трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), и 3,3'-дийодтиронин, обладающие гормональной активностью.

Соединяясь с белком, тироксин образует йодтиреоглобулин, который депонируется в фолликулах щитовидной железы. По мере надобности он расщепляется протеазами, и в кровь поступает тироксин, который фиксируется всеми тканями и частично разрушается в них.

Как гормон диссимиляции тироксин ускоряет катаболические процессы в организме, способствует мобилизации и интенсивному расходованию

его энергетических ресурсов ("калоригенный эффект"). Тироксин влияет на все виды обмена веществ и, в конечном итоге, контролирует рост и общее развитие организма. Гормоны щитовидной железы разобщают процессы окисления и фосфорилирования и усиливают тканевое дыхание.

Дефицит тироксина резко снижает, а избыток значительно усиливает окислительные процессы, катализируемые флавопротеинными ферментами.

Тироксин способствует всасыванию глюкозы, стимулирует гликонеогенез и гликогенолиз и вызывает глюкозурию. При микседеме он оказывает прямое влияние на сердце. Уменьшая гидрофильность коллоидов, тироксин усиливает диурез. Действие гормонов щитовидной железы во многом напоминает адреномиметический эффект.

При гипофункции щитовидной железы, обусловленной дефицитом тиреотропина (спорадический зоб) или недостатком йода в почве, воздухе, воде или пище (эндемический зоб), у детей наступает задержка роста, умственного и полового развития с замедлением обмена веществ. Частичное удаление или атрофия щитовидной железы у взрослых людей вызывает слизистый отек (микседему) или гипотиреоз. Его характерными симптомами являются снижение основного обмена, зоб, облысение, сухость кожи, отек лица и конечностей, гиперхолестеролемия, анемия и недостаточность сердца. Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы предусматривает применение препаратов — предшественников ее гормонов, а также ингибиторов эндокринной функции железы или прямых антагонистов ее гормонов.

#### **Стимуляторы функции щитовидной железы**

К гормонам щитовидной железы относят трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) и тироксин (Т<sub>4</sub>), для синтеза этих гормонов необходимо достаточное количество йода (100—150 мкг·сут<sup>-1</sup>).

Зависимость нормального функционирования щитовидной железы от поступления йода в организм была известна уже в XVIII в. В 1750 г. Руссел применил для лечения зоба йодсодержащую морскую воду, а в 1852 г. Шатен привел доказательства зависимости между низким содержанием йода в питьевой воде и зобом, кретинизмом и недостаточностью пищевого йода.

В 1884 г. Шифф обнаружил связь между микседемой и тканью щитовидной железы. Первым, кому удалось в 1915 г. получить тироксин в чистом виде, был Кендалл, а в 1927 г. Херрингтон и Баргер осуществили его синтез. В 1949 г. Чалмерс с сотрудниками открыли физиологическую L-форму



тироксина, а в 1951 г. Гросс, Питт-Риверс, Рош и сотрудники получили второй гормон щитовидной железы — трийодтиронин.

Современная тиреоидология берет начало с радиоиммунологического выявления тиреотропина человека (1965 г.) и подтверждения периферического превращения тироксина в трийодтиронин. В последние годы важнейшую роль в лечении заболеваний щитовидной железы приобрела монотерапия синтетическим L-тироксином с оптимизацией его дозировки (ТРГ-тест). Большое значение имеют также четкие дифференцированные показания к применению как гормонов щитовидной железы, так и тиреостатиков.

#### Особенности фармакологического действия

Ежедневно в организме синтезируется 90—110 мкг Т4 и 10—20 мкг Т3. Сразу после поступления в кровь эти гормоны связываются с транспортными белками. Образование таких комплексов защищает гормоны щитовидной железы от инактивации в почках. Кроме того, образуется своеобразная буферная система между щитовидной железой и периферией. Эти процессы обратимы, так как биологической активностью обладают только свободные (не связанные с белком) гормоны щитовидной железы.

Метаболизм гормонов щитовидной железы происходит путем конъюгации и окислительного дезаминирования и декарбоксилирования в печени, почках, головном мозге и мышцах. Экскреция конъюгатов осуществляется с желчью, а неизмененных гормонов — с мочой.

Наиболее важный процесс метаболизма — дейодирование, или превращение Т4 в Т3, происходит в периферических тканях. Многие авторы считают Т4 прогормоном высокоактивного Т3, поскольку таким путем образуется до 90 % всего трийодтиронина.

В районах, где ощущается дефицит йода, для профилактики эндемического зоба к кухонной соли добавляют небольшое количество (1—2,5 г на 100 кг) йодида натрия или калия, рекомендуют йодомарин. Однако при наличии зоба йод не вызывает обратного его развития и не устраняет симптомов микседемы.

В качестве средства заместительной терапии при всех формах гипотиреоза используют **L-тироксин, трийодтиронин, тиреоидин.**

Биологическое действие тиреоидных гормонов очень разнообразно. Свободные гормоны щитовидной железы проходят через цитоплазму после проникновения через клеточную мембрану путем

простой диффузии. При прохождении через цитоплазму Т4 превращается в значительно более активный Т3, а затем образуются специфические комплексы с ядерным рецептором (Т3 обладает в 10 раз большим сродством к рецепторам, чем Т4). При повышении концентрации гормонов щитовидной железы (ГЩЖ) происходит негативная регуляция рецепторов. Общая емкость рецепторов к гормону в отдельных органах хорошо коррелирует с биологическим ответом соответствующей ткани на действие ГЩЖ.

Механизм действия ГЩЖ включает в себя следующие процессы:

- индукцию, синтез и повышение активности многих клеточных ферментов, при токсических концентрациях — ингибирование окислительного фосфорилирования (увеличение потребления кислорода и ускорение темпа основного обмена);
- влияние на проницаемость клеточных мембран и мембран митохондрий, стимулирующее метаболизм в митохондриях (усиливаются окислительные процессы);
- контроль синтеза РНК в ядрах клеток с регуляцией синтеза белка. В малых дозах происходит стимуляция синтеза белка, в больших — катаболизма.

#### Биологическое действие ГЩЖ:

- совместно с другими гормонами ГЩЖ влияют на рост и созревание организма, способствуя пролиферации клеток и энхондральному окостенению, дифференциации скелетной и нервной систем. Значительный недостаток гормонов в раннем возрасте ведет к задержке роста, соматическим нарушениям и олигофрении (кретинизму), а в более старшем — к замедлению всех процессов обмена веществ (микседеме);
- тиреоидные гормоны увеличивают силу и частоту сердечных сокращений, минутного выброса, ударного объема и пульсового давления. Это действие объясняется стимуляцией аденилат-циклазной системы в миокарде, причем в данном случае не совсем ясна роль катехоламинов (адреналина и норадреналина);
- в физиологических условиях ГЩЖ стимулируют синтез белка, а в избытке ведут к его катаболическому расщеплению. Как при гипо-, так и при гипертиреоидном состоянии нарушается обмен креатинфосфата в мышцах, вследствие чего снижается их сократимость;
- ГЩЖ стимулируют глюконеогенез, всасывание углеводов в кишечнике и мобилизацию гликогена из депо;



• тиреоиды влияют на метаболизм холестерина, липолитическую активность, синтез гемоглобина, диурез, мобилизацию кальция, термогенез, резорбцию витамина В<sub>12</sub> и образование витамина А в печени.

**Побочные эффекты:** признаки тиреотоксикоза, аллергия, ухудшение течения сахарного диабета, стенокардия, повышение АД, потливость.

Активным и быстродействующим заменителем тиреоидина является трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин).

**Фармакокинетика:** при пероральном приеме всасывается лучше и быстрее, нежели тиреоидин. Начало действия через 4–6 ч, продолжается в течение 2–3 дней.

**Фармакодинамика:** по своему действию соответствует тиреоидину, но эффект развивается быстрее (4–8 ч). Кроме того, препарат значительно реже вызывает аллергические реакции, чем тиреоидин.

**Показания к применению и противопоказания** аналогичны тиреоидину, однако препарат оказывается более эффективным в первой стадии лечения гипотиреоза, при микседематозной коме, при резистентности к тиреоидину. Назначают внутрь 1–3 раза в сутки.

**L-тироксин (левотироксин)** — синтетический левовращающий изомер тироксина (Тд) назначают внутрь. Его действие развивается постепенно (начало действия через 12 ч) и достигает максимума через 8–10 дней. Период полувыведения составляет 7 сут, что позволяет назначать его 1 раз в день. Продолжительность эффекта — несколько недель. При длительном лечении L-тироксином возможны его кумуляция и появление симптомов тиреотоксикоза.

Используют комбинированные препараты, в которые кроме L-тироксина входят препараты йода — тиреокомб, тиреотом.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Приведенная информация позволяет составить представление о важности и многогранности воздействия тиреоидных гормонов на всю биосистему организма.

Препараты гормонов щитовидной железы нашли применение в современном спорте, прежде всего, в силовых его видах, хотя и довольно ограниченное. В основном их используют в бодибилдинге на стадии предсоревновательной подготовки для “сжигания” жира и улучшения мышечного рельефа. Основанием для этого является способность тиреоидных гормонов увеличивать скорость обмена веществ.

Из представленных на рынке препаратов чаще всего употребляется высокоактивный, но в то же время очень токсичный трийодтиронин, выпускаемый под различными торговыми наименованиями (триакана, цитомель и т. д.). Спортсмены, которые с осторожностью относятся к приему гормональных препаратов, пытаются также применять для этих целей L-тироксин. В некоторых странах с высоким уровнем социальной защиты населения, например, в Канаде, препараты трийодтиронина с 2001 г. запрещены к употреблению в медицинской практике, поскольку они очень токсичны и обладают трудноконтролируемым побочным действием. Кроме того, в лечении заболеваний, связанных с патологией щитовидной железы, они не более эффективны, чем L-тироксин.

Большинство соревнующихся атлетов применяют препараты трийодтиронина в комбинации с кленбутеролом, анаболическими стероидами, СТГ и инсулином. Вся эта терапия проводится на фоне специализированной для рельефной фазы тренинга диеты. Контроль уровня Т3, Т4 и тиреотропного гормона, конечно же, не осуществляется. Нет даже никаких клинических критериев, которые позволяли бы определять адекватную дозировку и минимизировать побочные эффекты. Авторы некоторых статей, появлявшихся в российской культуристической печати, безответственно упоминают гормоны щитовидной железы как средство для достижения рельефности мускулатуры и приводят всевозможные дозировки. Понятно, что, не имея ни объективных критериев эффективности, ни понятия о принципах определения дозировок, спортсмен, поверивший в это, вынужден вслепую экспериментировать с собственным здоровьем.

Приводим основные клинические проявления передозировки препаратов гормонов щитовидной железы: пучеглазие, учащение сердцебиения, общая слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, потливость, дрожание рук, прогрессирующее похудение. Для лекарственного тиреотоксикоза характерны повышение основного обмена и изменения в нервно-психической сфере человека. При этом возникает чувство беспокойства, суестьливость, нетерпеливость, бессонница, конфликтность и неуживчивость. Выраженные формы заболевания сопровождаются нарушением терморегуляции — повышенной температурой тела и ощущением жара. Часто отмечается чрезмерный аппетит, но, несмотря на усиленное потребление пищи, масса тела сни-



жается. Степень проявления этих симптомов зависит от выраженности токсикоза. Понятно, что при возникновении такого рода явлений необходимо, как минимум, немедленно прекратить прием лекарства.

Самую большую опасность представляют коронарные осложнения, которые могут возникать при резком нарастании дозы трийодтиронина у лиц, длительное время принимавших анаболические стероиды на фоне высококалорийной диеты, несбалансированной по жирам, особенно насыщенным. У таких людей довольно часто выявляется скрытая форма ишемической болезни сердца, которая моментально обостряется при введении в организм высоких доз трийодтиронина.

Препараты щитовидной железы противопоказаны при следующих заболеваниях: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, активный миокардит, тахикардические нарушения сердечного ритма, некомпенсированная надпочечниковая недостаточность.

Следует учесть, что всасывание препаратов ГЩЖ в кишечнике весьма затруднено. Все препараты необходимо принимать утром на голодный желудок, как минимум, за 30 мин до приема пищи.

Через несколько лет или даже десятилетий неграмотного употребления гормонов щитовидной железы спортсмен может вдруг выйти из строя всего за пару недель, и не известно, достаточно ли у его организма компенсаторных возможностей для восстановления здоровья даже после отмены этих препаратов. Таким образом, экспериментировать с гормонами щитовидной железы крайне опасно и вовсе не столь конструктивно, как это может показаться на первый взгляд.

### **Антитиреоидные средства**

При гиперфункции щитовидной железы применяют вещества тиреостатического действия. Эти препараты угнетают различные звенья биосинтеза гормонов щитовидной железы. Их назначают для консервативного лечения тиреотоксикоза.

#### **Тиамазол (мерказолил)**

**Фармакокинетика:** начало действия через 20—30 мин, период полувыведения составляет 6 ч.

**Фармакодинамика:** снижает синтез тироксина в щитовидной железе; выводит из нее йодиды, снижает ферментативную активность энзимов, способствующих переходу йодидов в йод; задерживает превращение монойодтирозина в дийодтирозин; угнетает активность цитохромоксидазы и пероксидазы; в состав препарата входит сера, блокирующая ферментные системы.

**Показания к применению:** различные формы токсического зоба. Препарат назначают внутрь после еды 3—4 раза в день.

**Йод.** В малых дозах оказывает антитиреоидное действие благодаря угнетающему влиянию на образование тиреотропного гормона в передней доле гипофиза, что приводит к уменьшению синтеза тироксина; нарушает обратную связь в системе аденогипофиз — щитовидная железа. Обладает отхаркивающим и незначительным антиатеросклеротическим действием (повышает лецитин/холестероловый коэффициент крови).

**Фармакокинетика:** начало действия — через 12—24 ч.

**Показания к применению:** гипертиреоз, однако в некоторых случаях может использоваться и при гипотиреозе.

**Побочные эффекты:** при передозировке — явления йодизма.

**Калия йодид** — антитиреоидный препарат, тормозящий активность ферментов железы, нарушает синтез трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина (Т4), предупреждает накопление радиоактивного йода в щитовидной железе. После приема внутрь действие развивается через 12—24 ч.

**Показания к применению, противопоказания и побочные эффекты** аналогичны таковым для йода. Учитывая раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, таблетки калия йодида следует запивать молоком или киселем.

### **Препараты гормонов паращитовидных желез**

Продукт эндокринной функции паращитовидных желез паратиреоидин (паратгормон) — пептид, содержащий 83 аминокислоты, регулирует обмен кальция и фосфора. Единица активности паратиреоидина эквивалентна 0,4 мкг очищенного бычьего гормона.

Паратиреоидин усиливает всасывание кальция в кишках, его реабсорбцию в почечных канальцах и тормозит почечную реабсорбцию фосфатов, способствует рассасыванию костей и освобождению из них кальция. Посредником в реализации специфических эффектов паратиреоидина служит цАМФ. Влияя на проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, цАМФ регулирует их внутриклеточную концентрацию. Паратиреоидин стимулирует образование кальцитриола, который является активной формой витамина D.

При гипофункции паращитовидных желез снижается содержание кальция в крови и развивается алкалоз. Эти изменения приводят к по-



вышению возбудимости нервной системы и тетании. У больных увеличивается тонус мышц лица и диафрагмы, возникают судороги, ларингоспазм и нарушение дыхания (спазмофилия).

**Паратиреоидин для инъекций** (паратиреоокрин, паратгормон) — водный раствор гормона околотитовидных желез убойного скота. Активность 1 мл препарата соответствует 20 ЕД.

**Фармакокинетика:** начало действия — через 12–24 ч.

**Показания к применению:** тетания, спазмофилия, бронхиальная астма, крапивница, вазомоторный ринит, сенная лихорадка, другие аллергические состояния. Симптомы гипопаратиреоза можно временно устранить или смягчить назначением кальциферола или подсадкой под кожу больного костной ткани.

**Побочные эффекты:** общая слабость, вялость, рвота и диарея. При тяжелой передозировке паратиреоидина (как и при гиперфункции паратитовидных желез) наступает рассасывание костной и гиперплазия фиброзной ткани, что ведет к деформации опорного аппарата и переломам костей. Вследствие мобилизации кальция из скелета развивается остеопороз и происходит отложение кальция в органах и мягких тканях. При избытке паратиреоидина в организме применяют его антагонист — динатрий-этан-1-окси-1,1-дифосфонат (перорально по 0,02 г·кг<sup>-1</sup> в сутки). При остеопорозе можно рекомендовать назначение кальцитонина.

**Кальцитонин** — гормональный препарат гипокальциемического действия. Гормон кальцитонин вырабатывается парафолликулярными светлыми клетками щитовидной железы и аналогичными клетками вилочковой и парашитовидной желез. По своему действию является антагонистом паратгормона. Препараты кальцитонина представлены синтетическим кальцитонином человека и кальцитонином лося (миакальцик); выпускаются в растворах для инъекций и в виде аэрозолей для ингаляций.

**Фармакодинамика:** подавляет активность остеокластов и увеличивает образование и активность остеобластов, уменьшает декальцификацию костной ткани, угнетает остеолит, снижает патологически повышенную концентрацию кальция в сыворотке крови. Уменьшает желудочную секрецию и экзокринную функцию поджелудочной железы (эффективен при остром панкреатите).

**Показания к применению:** заболевания, характеризующиеся резко повышенной скоростью резорбции и образования костной ткани — болезнь Педжета (деформирующий остит), злокачественный остеолит (как следствие карциномы

молочной железы, легких и др.), климактерический, стероидный и паратиреоидный остеопороз, спонтанное рассасывание костей, асептический некроз головки бедренной кости и др.; осложненное течение травматических повреждений костей, отравление витамином Д, парадонтоз.

**Побочные эффекты:** тошнота, рвота, головокружение, приливы крови к лицу, сопровождающиеся ощущением тепла.

### **Синтетические гипогликемические средства**

Инсулин как высокомолекулярный белок действует только при парентеральном введении, поэтому лечение при сахарном диабете значительно облегчают сахароснижающие средства, эффективные при пероральном приеме; к ним относятся производные гуанидина и сульфонилмочевины и др. Основное показание к их назначению — сахарный диабет II типа.

**Классификация синтетических гипогликемических средств**

1. Производные бигуанидов — метформина гидрохлорид (дианормет, сиофор, глюкофаж), буформин (адебит).

2. Производные сульфонилмочевины:

2.1. Второй генерации (глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлизид);

2.2. Третьей генерации (глимепирид, амарил).

3. Производные аминокислот (репаглинид, патеглинид).

4. Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон).

5. Ингибиторы α-глюкозидазы (акарбоза).

#### **Метформина гидрохлорид**

**Фармакокинетика.** В тонком кишечнике всасывается около 60 % метформина. В печени не метаболизируется, с белками плазмы крови не связывается, быстро проникает в различные органы, достигая максимальной концентрации в эпителии кишечника. Выводится с мочой в неизмененном виде. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2–4 ч после приема, период полувыведения составляет около 3 ч.

Механизм антидиабетического действия состоит в снижении аппетита, торможении всасывания углеводов в кишках, угнетении биосинтеза глюкогона, повышении потребления глюкозы тканями, торможении гликонеогенеза в печени и освобождении глюкозы печенью. Блокируя окислительные процессы, стимулирует анаэробный гликолиз. Не влияет на специфические свойства инсулина (на его биосинтез и биотрансформацию).



**Показания к применению:** сахарный диабет II типа, ожирение.

Производные сульфонилмочевины представляют собой нерастворимые в воде кристаллические вещества, вызывающие умеренную гипогликемию. Они стимулируют синтез и освобождение эндогенного инсулина и устраняют характерную для диабета вялость реакции инсулин-секреторного аппарата на гипергликемию. Восстанавливают сниженную при диабете чувствительность гликорепцепторов инсулиноцитов панкреатических островков, посредством которых реализуется влияние гипергликемии на биосинтез инсулина. Их антидиабетическое действие связано также с освобождением инсулина из связи с белками плазмы, со стабилизацией эндогенного инсулина, торможением активности инсулиназы и глюкозо-6-фосфатазы, угнетением биосинтеза глюкагона и снижением тонуса симпатoadреналовой системы. Препараты этой группы отличаются друг от друга некоторыми особенностями фармакодинамики. Например, производные сульфонилмочевины (глибенкламид, глиборнурид, гликлазид и другие препараты второй генерации) не потенцируют инсулиносекреторного действия глюкозы, однако оказываются эффективными при резистентности организма к препаратам первой генерации (бутамиду, букарбану, цикламиду, хлоцикламиду, хлорпропамиду и др.).

**Глибенкламид** (даонил, манинил, эуглюкон). При  $T_{1/2}$ , равном 10–15 ч, имеется возможность его однократного приема. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает также гипохолестеролемическое действие. Блокирует АТФ-зависимые  $K^+$  каналы  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Деполяризует мембраны  $\beta$ -клеток, открывает потенциалзависимые  $Ca^{2+}$  каналы, повышая уровень кальция внутри клетки, способствует выделению инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы. Стимулирует пролиферацию островковых клеток, тормозит секрецию антагониста инсулина — глюкагона.

Препарат показан при сахарном диабете II типа.

**Побочные эффекты:** гипогликемия, тошнота, рвота, диарея, фотосенсибилизация, тромбоцитопения.

Производные аминокислот (репаглинид, патеглинид) блокируют АТФ-зависимые  $\beta$ -клетки, повышают их чувствительность к глюкозе. У них небольшой латентный период, большая продолжительность действия.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) повышают выделение инсулина  $\beta$ -клетками

островков Лангерганса, а также чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину, сенситизируя инсулиновые рецепторы. Механизм действия связан с влиянием на рецепторы активаторов пероксисом.

К препаратам сульфонилмочевины второго поколения (помимо глибенкламида) относятся также гликлазид (диамикрон, предиап, диабетон), гликвидон (глюренорм), глипизед (глибинез, минидиаб), глизоксепид (продиабан).

Акарбоза (глюкобай) угнетает активность  $\alpha$ -глюкозидазы, участвующей в разложении ди-, олиго- и полисахаридов. Это приводит к замедлению усвоения углеводов, снижает поглощение глюкозы из сахаридов. Препарат уменьшает суточные колебания сахара крови и приводит к снижению его среднего уровня.

**Фармакокинетика:** действующее вещество — акарбоза практически не всасывается и оказывает действие в просвете кишечника. Биодоступность составляет 1–2 %.

**Побочные эффекты:** боли в области эпигастрия, метеоризм, диарея. При приеме препарата в высоких дозах возможно повышение активности печеночных трансаминаз.

#### **Применение в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Сахароснижающие препараты для перорального применения уже нашли достаточно широкое распространение в спорте, особенно в бодибилдинге. Вместе с тем применение всех этих средств научно не обосновано, что сильно повышает риск возможных побочных эффектов. Использование таких средств в спорте основывается на том, что манипулирование уровнем эндогенного инсулина, а также чувствительностью тканей к последнему вполне может осуществляться за счет упомянутых препаратов. Их популярность объясняется тем, что хотя теоретически они и могут привести в состояние выраженной гипогликемии, но на практике это намного менее вероятно по сравнению с инсулином, а эффективность их чрезвычайно высока. Такие препараты принимают как женщины, так и мужчины.

Производные сульфанилмочевины, особенно современных генераций, прямо воздействуют на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, стимулируя продукцию и выброс эндогенного инсулина. Они также оказывают пострецепторное воздействие на чувствительность тканей к инсулину. Кроме того, они улучшают состояние сосудистой стенки, нормализуют микроциркуляцию и реологические свойства крови.



Таким образом, они способствуют улучшению метаболизма путем стимуляции выброса инсулина и повышения чувствительности к нему периферических тканей, а также трофики на периферии.

В бодибилдинге пероральные сахароснижающие средства используются, во-первых, для усиления выброса собственного инсулина и лучшей его усвояемости (что является наиболее безопасной формой применения препаратов данного класса), во-вторых, для усиления воздействия инсулина, вводимого извне (в среде культуристов считается, что сила воздействия инсулина может увеличиться в 1,5—2,5 раза).

В странах СНГ и Восточной Европы, в том числе и в Украине, в основном распространено применение двух препаратов: буформина и глибенкламида. Достаточно большой интерес в среде культуристов и к препарату из группы бигуанидов метформину, который в медицине используется для предупреждения развития диабета у взрослых. Наиболее популярным является буформин, поскольку он, будучи представителем бигуанидов, проявляет более “мягкое” действие по сравнению с производным сульфонилмочевины глибенкламидом. Тех, кто применяет все эти препараты, можно условно разделить на две группы: первые — это атлеты, которые боятся применять чистый инсулин, но все же хотели бы получить преимущества, которые он дает в виде усиленного анаболизма; вторые — те, кто принимают инсулин и хотят максимально усилить его воздействие.

Надо отметить, что применение инсулина и препаратов, стимулирующих поджелудочную железу, обычно происходит на фоне приема анаболических стероидов, т. е. действие инсулина и без того усилено, а когда еще дополнительно добавляют буформин, воздействие усиливается в 2,5—5 раз. В период приема комбинации инсулин—буформин атлет должен как никогда следить за уровнем сахара. Это связано с тем, что опасность возникновения гипогликемии чрезвычайно высока, и спортсмен обязан всегда иметь при себе что-нибудь сладкое. Буформин часто применяют атлеты параллельно с приемом препаратов соматотропина, для того чтобы повысить эффективность инсулина, а тот, в свою очередь, усилит действие гормона роста.

Распространена практика приема буформина в межсезонье, когда атлет не применяет анаболических стероидов и препаратов СТГ, но хочет иметь высокий уровень анаболизма.

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что препараты, предназначенные для стимуляции поджелудочной железы, хотя и обладают набором побочных эффектов, но все же намного безопаснее чистого инсулина, а эффект, которого можно добиться, как свидетельствует практика, иногда не уступает ему по силе. Это связано с тем, что все эти препараты можно применять намного дольше, чем инсулин, без видимого эффекта привыкания и последующего снижения выработки естественного инсулина. К тому же некоторые атлеты комбинируют прием буформина и глибенкламида, а данная комбинация, по их мнению, по своему гипогликемическому и анаболическому действию мало чем уступает инъекциям препаратов инсулина.

Известно также, что достаточно часто буформин используется в комбинации с кленбутеролом в конце курса, для того чтобы сохранить анаболизм на максимально высоком уровне. Это связано с тем фактом, что одной из причин падения уровня анаболизма после отмены анаболических стероидов является так называемый инсулинрезистентный эффект (состояние, когда выработка инсулина сокращается в несколько раз). Вследствие этого происходит ухудшение углеводного обмена и значительно увеличивается выработка кортизола, уровень которого и без того повышен в конце курса. В большинстве случаев эту проблему удастся решить приемом буформина.

Что же касается побочных эффектов пероральных сахароснижающих средств, то они могут проявиться в виде тошноты, потери аппетита, поноса, металлического вкуса во рту. При правильном применении препаратов этого класса побочные действия проявляются крайне редко.

Несмотря на отсутствие сегодня научного обоснования применения сахароснижающих пероральных средств в практике спортивной подготовки эти препараты, как указывалось, достаточно широко применяются атлетами. Это косвенно свидетельствует об их эффективности. При условии научного обоснования синтетические гипогликемические средства могут стать разумной альтернативой препаратам инсулина, которые опасны в силу возможности передозировки с развитием гипогликемической комы, сложны в хранении и транспортировке (требуют хранения в холодильнике) и входят в Список запрещенных веществ и методов, что исключает возможность их легального применения.

#### Формы выпуска препаратов

Oxytocinum — ампулы по 1 и 2 мл (5 и 10 ЕД)

Pituitrinum — ампулы по 1 мл (5 ЕД)



Desmopressin — флаконы по 1 мл (1 мл — 0,1 мг)

Adiuretinum SD — флаконы по 5 мл 0,01 %-го раствора

Triiodthyronini hydrochloridum — таблетки по 0,00002 и 0,00005 г (20 и 50 мкг)

Mercazolilum — таблетки по 0,005 г

Glibenclamidum — таблетки по 0,005 г

Metforminum — таблетки по 0,25 г

## ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

Это лекарственные средства, содержащие ферменты — высокомолекулярные термолабильные белки, которые выполняют в организме роль биологических катализаторов в реакциях обмена веществ.

*Классификация ферментных препаратов*

1. Пептидазы: ацидин-пепсин, пепсидил, сок желудочный натуральный.

2. Протеазы: трипсин кристаллический, химо-трипсин, химопсин.

3. Нуклеазы: рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза.

4. Фибринолитические ферменты: стрептолизин, альтеплаза (актилизе), фибринолизин.

5. Гиалуронидазы: лидаза, ронидаза, коллагеназа.

6. Полиферментные препараты: панкреатин, фестал, вобензим, панзинорм, мезим форте.

7. Другие препараты: аспарагиназа, пенициллиназа, цитохром С.

К числу ферментных препаратов пептидаз относят **пепсин** — препарат, который содержит протеолитический фермент, получаемый из слизистой желудка свиней, и обладает способностью расщеплять белки до полипептидов.

*Показания к применению:* заместительная терапия при ахилии, гипо- и анацидные гастриты, диспепсии.

Входит в состав препаратов ацидин-пепсин, содержащий также бетаин, высвобождающий кислоту хлористоводородную. Содержится пепсин в составе сока желудочного натурального.

**Панкреатин** — ферментный препарат из поджелудочных желез скота, содержит липазу, протеазу, амилазу. Форма выпуска: драже. Назначают по 1—3 драже перед едой.

*Показания к применению:* заместительная терапия, ахилия, недостаточная функция поджелудочной железы, анацидные гастриты, диспепсии, энтероколит.

*Побочные эффекты:* обострение подагры

**Фестал** содержит три пищеварительных фермента (липазу, амилазу, протеазу), кроме того, желчные кислоты, которые улучшают переваривание жиров, стимулируют желчевыделительную и желчеобразовательную функции печени, повышают проницаемость клеточных мембран. Гемипеллюлоза, также присутствующая в препарате, улучшает моторную функцию желудка и кишечника, связывает токсические продукты жизнедеятельности кишечных бактерий. Фестал следует признать одним из самых удачных ферментных комбинированных препаратов, улучшающих пищеварение. Принимают фестал по 1—3 драже во время или сразу после еды. Количество приемов препарата зависит от количества приемов пищи.

Подобные сочетания имеются в **энзистале**, **дигестале**, **мезим форте** и др., существуют также препараты с улучшенной фармакокинетикой (**креон**, **панкреаль Киршнера**, **панзинорм**).

Помимо упомянутых, известны и другие комбинированные препараты, содержащие пищеварительные ферменты, например, препарат растительного происхождения **солизим**.

В медицинской практике пищеварительные ферменты применяют у лиц с недостаточной желудочной секрецией, с недостаточной функцией поджелудочной железы, с расстройствами пищеварения, атрофическими гастритами, хроническими колитами, расстройствами питания. Лицам с повышенной желудочной секрецией (при повышенной кислотности) пищеварительные ферменты противопоказаны, так как могут усугубить расстройства, связанные с повышенной агрессивностью желудочного сока.

**Трипсин кристаллический** разрывает пептидные связи в молекуле белка, расщепляя продукты распада белков, некротические ткани, а также нити фибрина. В живой ткани содержатся ингибиторы фермента трипсина. После внутримышечного введения действие развивается через 25—30 мин. Препарат оказывает отхаркивающее, противовоспалительное действие, улучшает микроциркуляцию, опосредованно оказывает противомикробное и иммуномодулирующее влияние.

*Показания к применению:* воспалительные заболевания дыхательных путей (как разжижающее мокроту), тромбофлебит, остеомиелит, гайморит, отит, ожоги, пролежни.

*Побочные эффекты:* боль при введении в мышцу, гиперемия, аллергия, тахикардия.

Подобный эффект наблюдается у химотрипсина, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы.



**Лидаза.** В состав препарата входит гиалуронидаза, которая деполимеризует гиалуроновую кислоту, уменьшая ее вязкость, вызывает увеличение проницаемости ткани. Однако следует учитывать, что действие препарата является обратимым.

**Фармакокинетика:** начало действия через 1—2 ч, период полувыведения — 20—24 ч.

**Показания к применению:** контрактуры суставов, рубцы после ожогов и операций, гематомы.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

(Сведения о ферментных препаратах см. в соответствующих разделах.)

Особое место занимают препараты системной терапии: вобензим, флогензим.

**Вобензим** содержит папаин, бромелаин, липазу, амилазу, трипсин, химо tripsин, поэтому обладает противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, иммуномодулирующим, вторичным обезболивающим действием, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови, кровоснабжение, оксигенацию тканей, проявляет гипополидемическое, иммунокорригирующее, антиоксидантное действие, влияет на факторы риска развития реинфарктов.

**Показания к применению:** синусит, бронхит, пневмония, панкреатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, рассеянный склероз, тромбоз, воспалительные процессы после хирургических вмешательств, гинекологические и урологические заболевания, травмы.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, изменение консистенции и запаха кала.

**Флогензим** содержит трипсин, бромелаин, реутозид. Основные эффекты: противовоспалительный, противоотечный, способствует уменьшению болевых ощущений, снижает вязкость крови, предотвращает тромбообразование, улучшает микроциркуляцию.

**Показания к применению:** острые воспалительные процессы, обострение хронических воспалительных заболеваний, ожоги, травмы, послеоперационное воспаление и отек, ревматический миозит, тендинит, воспалительно-дистрофические заболевания суставов в фазе обострения.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, чувство переполнения желудка, метеоризм.

#### **Применение препаратов пищеварительных ферментов в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

При высоких физических нагрузках организм требует достаточно большого притока пластиче-

ского и энергетического материала извне. Пищеварительный аппарат не всегда справляется с этой задачей. Недостаточная переваривающая способность желудочно-кишечного тракта может служить фактором, лимитирующим прирост мышечной массы и работоспособности вследствие относительного белкового и витаминного дефицита. Для коррекции пищеварительных процессов применяют комбинированные средства, содержащие пищеварительные ферменты. Прием таких препаратов существенно улучшает пищеварение и способствует приросту массы тела. Пищеварительные ферменты могут приниматься как самостоятельно, так и в комплексе с анаболическими средствами.

#### **Применение препаратов системной энзимотерапии в спортивной медицине и в практике спортивной подготовки**

Занятия спортом, как известно, сопряжены с большими физическими нагрузками. Несоответствия между индивидуальными способностями тканей двигательного аппарата к нагрузкам и фактической нагрузкой при тренировке или соревнованиях создают условия для возникновения различных травматических повреждений. Использование препаратов системной энзимотерапии позволяет выдерживать тренировочные нагрузки повышенного объема и интенсивности, при этом прием вобензима позволяет избежать срыва адаптационных механизмов, истощения иммунной системы и дистресса. Вобензим в дозе 10 драже 3 раза в день обладает выраженным иммуностимулирующим действием. При этом, по данным контрольных тестов, существенно повышается уровень спортивной работоспособности. Применение вобензима в спорте увеличивает адаптационные резервы и освоение околопредельных стрессовых нагрузок, а также способствует более быстрому восстановлению, что подтверждается биохимическими и психофункциональными тестами. Эффект последствия после месячного курса системной энзимотерапии сохраняется в течение 10—14 дней.

Как известно, границы спортивной работоспособности определяются не только состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем, но и способностью тканей опорно-двигательного аппарата к перенесению нагрузок. Повреждения мышц относятся к числу наиболее частых в спортивной медицине травм. Особую проблему составляют микротравмы, часто недооцениваемые спортсменами и их тренерами. В последующем это приводит к длительным периодам потери



трудоспособности. В настоящее время нет единой точки зрения на лечение мышечных повреждений. Общепринятой является местная терапия (холод, покой) и приподнятое положение пораженного сегмента конечности. Нередко назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, имеющие, как известно, ряд побочных эффектов. С учетом патоморфологических изменений, возникающих в мышцах, целесообразно использовать системную энзимотерапию как для профилактики, так и для лечения травматических повреждений мышц у спортсменов. Вобензим назначают в дозе 10 драже 3 раза в день от 10—14 дней до 4—6 нед. Прием вобензима спортсменами в таких дозах, по данным многочисленных исследований, позволяет приступить к спортивным тренировкам в среднем в 2—2,5 раза быстрее по сравнению с проведением традиционной терапии. Можно также использовать флогензим и Воле-Мугос.

### **Ингибиторы ферментов**

Лекарственные препараты, применяемые с целью подавления активности ферментов, называются ингибиторами ферментов.

#### *Классификация*

1. Ингибиторы протеиназ: контрикал.
2. Ингибиторы фибринолиза: кислота аминокaproновая.
3. Антихолинэстеразные средства: прозерин, физостигмина салицилат, галантамина гидробромид и др.
4. Ингибиторы МАО: ниламид.
5. Ингибиторы карбоангидразы: диакарб.
6. Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол.
7. Ингибиторы ацетальдегидрогеназы: циамид, тетурам (дисульфирам) и др.

**Контрикал** — антиферментный препарат, ингибирующий активность трипсина, калликреина, плазмина.

**Фармакокинетика:** при внутривенном введении действие развивается через 10—15 мин.

**Показания к применению:** острый панкреатит, панкреанекроз в сочетании с гепарином в острый период инфаркта миокарда.

**Противопоказания:** с осторожностью у лиц, склонных к аллергическим реакциям.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

#### **Формы выпуска препаратов**

Lydasum — флаконы по 64 УЕ

Trypsinum crystallisatum — ампулы, флаконы по 0,005—0,01 г

Chymotrypsinum crystallisatum — ампулы, флаконы по 0,005 и 0,01 г

Ribonucleasum — ампулы, флаконы по 0,01 г

Wobenzym — драже № 40, № 300, № 800

## **ПРЕПАРАТЫ АМИНОКИСЛОТ**

Применение аминокислот в системе фармакологического обеспечения спортсменов предполагает три возможных варианта их действия: детоксикационный (аспартаты), анаболизующий (отдельные аминокислоты или несколько аминокислот) и заместительный (полиаминокислотные коктейли). Аминокислоты широко используются в спортивной практике в виде диетических добавок как изолированно, так и в сочетаниях друг с другом и с другими веществами. Они оказывают множественные эффекты на разные функциональные системы и органы человека, стимулируя или угнетая их деятельность. Способностью включаться в обмен обладают лишь L-формы аминокислот, D-формы не только не включаются в обмен, но и могут оказывать токсическое действие. В медицинской практике используют только L-формы. Далее перечислены свойства наиболее значимых аминокислот, применяемых в спортивной практике.

**Валин** требует идеальной сбалансированности с лейцином и изолейцином для оптимальной абсорбции и эффективности; при низкокалорийной диете вносит 10 % вклада в продукцию энергии во время интенсивных упражнений; участвует в образовании и запасе гликогена; метаболизируется в мышечную ткань; стимулирует умственную деятельность и активность, координацию.

**Изолейцин** требует идеальной сбалансированности с лейцином и валином для оптимальной абсорбции и эффективности; метаболизируется в мышечную ткань; участвует в образовании гликогена и гемоглобина.

**Лизин** участвует в образовании антител; в процессе метаболизма вместе с витамином С образует карнитин, последний улучшает устойчивость к стрессам и жировой метаболизм; противодействует утомлению; стимулирует умственную работоспособность.

**Треонин** участвует в образовании коллагена и эластина; обладает гликогенным воздействием; активизирует иммунную систему, участвуя в образовании иммуноглобулинов и антител; стимулирует процессы роста тканей; способствует энергообмену в мышечных клетках.



**Триптофан** вместе с биотином, витамином В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> способствует релаксации и хорошему сну (в дозировке до 250 мг), утилизации витаминов группы В; является антидепрессантом; участвует в образовании серотонина; повышает сопротивляемость стрессам.

**Фенилаланин** участвует в продукции коллагена и соединительных тканей; является стимулятором ЦНС; антидепрессант; участвует в синтезе тиреоидных гормонов щитовидной железы; улучшает функционирование кровеносной сети; повышает работоспособность.

**Аланин** регулирует уровень сахара в крови; используется как источник энергии клетками мозга; способствует накоплению гликогена печенью и мышцами; участвует в процессе создания иммуноглобулинов и антител; его можно принимать в повышенной дозировке перед тренировкой для создания запаса энергии; предшественник образования оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы, в том числе коронарных сосудов, улучшает память, сперматогенез и другие функции.

**Аргинин** способствует детоксикации и выведению аммиака; снижает уровень жира в организме; участвует в процессах образования коллагена; стимулирует иммунную систему; предотвращает физическую и умственную усталость; выступает в качестве гепатопротектора; способствует синтезу гликогена в печени и мышцах, высвобождению глюкагона, пролактина, соматотропина, адреналина.

**Кислота аспарагиновая** облегчает превращение углеводов в мышечную энергию; повышает активность иммунной системы; увеличивает сопротивляемость утомлению; сохраняет способность к работе на выносливость; действует как гепатопротектор; участвует в реакциях цикла мочевины и переаминирования; образует метионин, треонин и лизин.

Каждая таблетка комбинированного препарата "**Панангин**" содержит 0,158 г калия аспарагината и 0,14 г магния аспарагината. Аналогичный препарат под названием "**Аспаркам**" содержит по 0,175 калия и магния аспарагината (считают, что аспарагинат является переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство). Аспарагиновая кислота принимает активное участие в аминокислотном обмене, являясь исходным материалом для синтеза заменимых аминокислот в организме. Аспарагинат усиливает проницаемость клеточных мембран для калия и магния, что повышает

активность синтетических процессов в клетках и облегчает процесс мышечного сокращения. В опытах на животных смесь калиевой и магниевой солей кислоты аспарагиновой значительно повышает общую выносливость и активизирует анаболические процессы в мышцах.

Клинические исследования подтвердили эргогенный эффект панангина. При использовании панангина в очень высоких дозах (по 1,75 г через каждые 6 ч) длительность работы большой мощности на велоэргометре существенно (на 23—50 %) увеличивается уже после четвертого приема препарата. В меньших, обычно назначаемых, суточных дозах (до 2—3 г) действие панангина развивается медленнее (после 2—4 нед приема на фоне нагрузок), и достигнутый прирост работоспособности не превышает 10—16 %.

Механизм эргогенного действия аспарагинатов (панангина) объясняют усилением функционирования цикла Кребса вследствие образования (в реакции трансаминирования) щавелевоуксусной кислоты (ЩУК), дефицит которой может возникнуть при тяжелой физической деятельности и лимитировать активность цикла в целом. Весьма важным моментом в механизме действия аспарагинатов представляется также связывание токсичного аммиака, усиленно продуцируемого при нагрузках, в первую очередь, в мышцах. Наконец, какую-то роль в механизме действия панангина (вероятно, не основную) может играть нормализация электролитного баланса за счет облегчения аспарагинатом транспорта в клетки ионов калия и магния.

Аспаркам (панангин) назначают при ишемической болезни сердца, аритмиях, обусловленных гипокалиемией и гипокалигистией, а также при интоксикации сердечными гликозидами. Однако препараты нельзя (!) применять при нарушениях ритма, сочетающихся с атриовентрикулярной блокадой, а также при III степени тяжести интоксикации сердечными гликозидами. При приеме внутрь назначают по 2—4 таблетки 3 раза в день. При острых нарушениях раствор панангина вводят внутривенно, растворив предварительно ампулу препарата в 30 мл растворителя. Препарат противопоказан при повышении уровня калия в крови и почечной недостаточности (как острой, так и хронической), поскольку применение его на фоне почечной недостаточности приводит к развитию гиперкалиемии.

**Кислота глутаминовая** способствует метаболическим процессам в мозгу; снижает гипогликемию, увеличивая уровень сахара в крови;



участвует в метаболизме других аминокислот, в биосинтезе пролина и орнитина; выполняет функции медиатора в ЦНС. Она является заменимой аминокислотой и принимает участие в азотистом обмене, так как основная масса заменимых аминокислот проходит в реакциях обмена через стадию превращения в глутаминовую и аспарагиновую кислоты. Кислота глутаминовая является важным исходным материалом для аминокислотного синтеза в организме. Обезвреживает аммиак, который в соединении с ней образует глутамин, используемый для синтетических процессов, стимулирует окислительные процессы, улучшает белковый и углеводный обмены, а также энергетическое обеспечение функций головного мозга. Она способствует повышению уровня эндогенной  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, эффекты которой аналогичны эффектам натрия оксипропионата. Введение кислоты глутаминовой снижает накопление в крови молочной кислоты, ликвидируя посленагрузочный ацидоз и повышая выносливость. Кислота глутаминовая играет роль нейромедиатора в спинном мозге, облегчая передачу нервного возбуждения в синапсах, способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, а также переносу ионов калия через клеточные мембраны, что усиливает процессы мышечного сокращения.

Кислота глутаминовая может использоваться как средство повышения физической работоспособности. Ее действие становится заметным после 2—4 нед курсового приема и напоминает эффект панангина в стандартных дозах. Механизм эргогенного действия этой кислоты также, вероятно, определяется связыванием аммиака. Образующийся при этом глутамин высвобождает аммиак в почках, превращаясь в  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту. Аммиак при соединении с ионами водорода формирует ионы аммония, легко секретируемые в мочу, а  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота вступает на путь глюконеогенеза. Таким образом, указанные реакции поддерживают физическую работоспособность не только вследствие удаления аммиака из организма, но и путем уменьшения ацидоза, развивающегося при нагрузках, с параллельным усилением ресинтеза глюкозы, активно расходуемой в качестве источника энергии. Ослабление ацидотического сдвига в некоторой степени объясняется и снижением продукции молочной кислоты в мышцах при нагрузках за счет увеличения образования аланина из пировиноградной кислоты в реакции трансаминирования последней с глутаминовой кислотой. В свою очередь, аланин поступает в печень, где из него в процессе глюконеогенеза ресинтезируется глюкоза, а  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, в которую превращается глутаминовая, служит в мышцах легко утилизируемым источником энергии в цикле Кребса.

В условиях выраженного дефицита кислорода определенную роль в поддержании работоспособности может играть антигипоксический эффект кислоты глутаминовой, связанный как с уменьшением ацидоза по описанным механизмам, так и с активацией сукцинатдегидрогеназы. Данный фермент цикла Кребса сильно ингибируется ЩУК, которая чрезмерно накапливается при гипоксии, а глутаминовая кислота ликвидирует избыток ЩУК, вступая с ней в реакцию трансаминирования. Положительный эффект глутаминовой, а также аспарагиновой кислот, постепенно развивающийся при их курсовом введении в организм на фоне нагрузок, отчасти объясняется, по-видимому, и усилением адаптивных синтезов белка, поскольку эти аминокислоты, как известно, являются предшественниками азотистых оснований нуклеиновых кислот. Активация синтеза белка представляет собой ключевое звено в процессе физической тренированности.

Кислота глутаминовая может использоваться также для повышения умственной работоспособности. Здесь, помимо указанных метаболических эффектов, возможно, имеет значение действие ее в качестве активирующего нейромедиатора ЦНС.

Введение кислоты глутаминовой улучшает высшую нервную деятельность, повышает настроение и активность. Она обладает выраженным дезинтоксикационным действием при различных отравлениях. Ее назначают при заболеваниях центральной нервной системы: эпилепсии (преимущественно при малых припадках с эквивалентами), психозах (соматогенных, интоксикационных, инволюционных), реактивных состояниях, протекающих с явлениями истощения, депрессии; задержке психического развития различной этиологии у детей; болезни Дауна; церебральных параличах. Имеются экспериментальные и клинические данные о незначительном ее кардиотоническом эффекте.

Кислоту глутаминовую в виде таблеток, гранул или порошка назначают внутрь за 15—30 мин до еды, а при развитии диспепсических явлений — во время или сразу после еды. Гранулы растворяют свежeproкипяченной теплой водой, которую наливают до метки на стаканчике (последний прикладывают к флакону с препаратом). В случае приема кислоты глутаминовой внутрь в виде порошка рекомендуют прополоскать рот после этого сла-



бым раствором натрия гидрокарбоната. Кислота глутаминовая хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, а из крови быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны. Далее она утилизируется в процессе метаболизма; около 4—7 % препарата выводится почками в неизмененном виде.

Очень важно антигипоксическое действие кислот аспарагиновой и глутаминовой. При введении данных препаратов происходит их превращение в  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК), которая через янтарный полуальдегид, в свою очередь, превращается в янтарную кислоту. Последняя может принимать  $H^+$  от окисляемых субстратов в дыхательной цепи и таким образом увеличивать энергообеспеченность клеток. Превращение кислот глутаминовой и аспарагиновой ускоренным путем в янтарную кислоту происходит при участии специальных трансминаз, кофактором которых является пиридоксальфосфат, поэтому целесообразно комбинировать их с пиридоксальфосфатом или пиридоксином. Повышают активность трансминаз и липоевая кислота и фенobarбитал. Янтарная кислота, в свою очередь, утилизируется при участии сукцинатдегидрогеназы, являющейся флавиновым ферментом. Поэтому введение рибофлавина, рибофлавина моноклеотида или флавината (натриевой соли рибофлавинадениндинуклеотида) способствует повышению активности этого фермента и лучшему усвоению янтарной кислоты. Применяют кислоты аспарагиновую и глутаминовую при хронических гипоксиях разного генеза (но не при гипоксии мозга).

Следует помнить, что при выраженной генерализованной гипоксии, и особенно при гипоксии мозга, происходит интенсивное освобождение возбуждающих аминокислот (глутамата и аспарагината) из соответствующих нейронов. Обратный их захват пресинаптическими окончаниями нарушен из-за недостатка энергии, необходимой для работы транспортных механизмов. Высокое содержание названных аминокислот в межнейронных структурах вызывает выраженную и стойкую деполяризацию цитоплазматических мембран нейронов, приводя к нарушению ионного баланса в клетках, в частности к значительному увеличению концентрации свободного кальция. Это ведет к гибели нейронов ("кальциевая смерть") с последующим нарушением структуры и функции мозга, поэтому в таких случаях к использованию данных препаратов надо подходить достаточно осторожно.

Нежелательными эффектами применения кислот аспарагиновой и глутаминовой являются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, жидкий стул); снижение содержания гемоглобина, лейкопения (при длительном применении глутаминовой кислоты); необходимость систематического исследования крови у больных; головокружение, возбуждение (эти явления после уменьшения дозы препаратов, как правило, проходят).

Глицин участвует в образовании заменимых аминокислот; антидепрессант, оказывает также успокаивающее воздействие; участвует в процессах создания креатина, важного для мышечной работы, расщеплении гликогена и продукции энергии; способствует мобилизации жира из печени; участвует в образовании иммуноглобулинов и антител, а также в синтезе креатина, пуринов, переаминировании, образовании бетаина.

Глутамин является энергетическим топливом при работе на выносливость; стимулирует память и концентрацию внимания; является переносчиком аминокислот; участвует в биосинтезе триптофана, гистидина, пуринов, рибофлавина, фолиевой кислоты; обезвреживает свободный аммиак; вместе с аспарагином является резервным соединением для синтеза белка; повышает умственную работоспособность.

Гистидин — незаменимая аминокислота, при введении в организм вызывает значительное увеличение секреции СТГ. Принимает активное участие в синтезе карнозина — азотистого экстрактивного вещества мышц, улучшает азотистый баланс, функцию печени, повышает желудочную секрецию и моторную активность кишечника, иммунитет и ослабляет воздействие на организм экстремальных факторов, нормализует сердечный ритм. В медицине применяют при язвенной болезни, гастритах, гепатитах, снижении иммунитета и атеросклерозе. Гистидин в комбинации с АТФ, калием и магнием входит в комплексный препарат АТФ-ЛОНГ (Борщаговский ХФЗ), который в эксперименте повышает работоспособность животных, в клинике его применяют как антиишемическое и антиаритмическое средство. Исследованиями, проведенными в лаборатории эргогенных факторов в спорте Государственного НИИ физической культуры и спорта (Киев), установлен эргогенный эффект АТФ-ЛОНГ у спортсменов.

Метионин — незаменимая аминокислота, обладая высокоподвижной метильной группой, метионин принимает участие в синтезе холина



и фосфолипидов, участвует в образовании и обмене серосодержащих аминокислот, стимулирует выброс СТГ. Способствует поддержанию азотистого равновесия организма, усиливает синтез стероидных гормонов, предохраняет от окисления адреналин, обезвреживает многие токсические продукты. Метионин несколько снижает функцию щитовидной железы, предупреждает использование белка в качестве энергетического субстрата; гепато- и нейропротектор.

При введении в организм метионин уменьшает количество нейтрального жира в печени и снижает содержание холестерина в крови. В медицине применяют при болезнях печени и поджелудочной железы, а также в случаях отравлений, при белковой недостаточности и дистрофии. Противопоказан при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, так как в этих случаях он, наоборот, способен усиливать образование токсических продуктов обмена.

**Таурин** (аминоэтилсульфониевая кислота, относящаяся к  $\beta$ -аминокислотам) не участвует в построении белка. В организме необходим для правильного развития и функционирования нервной системы, мышц, сетчатки глаз. Особенно высока потребность в таурине в младенческий период, когда происходит быстрое развитие организма, поэтому считается, что малышам необходимо добавлять таурин в детское питание, что и делается во многих странах. Но таурин нужен и взрослым: от него зависит сила сокращений сердечной мышцы, активность спермы, скорость роста, образование желчи, кроме того, он улучшает действие инсулина. Содержится таурин в продуктах животного происхождения. В организме продуцируется из некоторых аминокислот, но для этого необходимо достаточное количество витамина  $B_6$ . От дефицита таурина страдают, в первую очередь, вегетарианцы. Симптомы дефицита таурина, так же, как и его избытка, не описаны.

Фармакологические свойства таурина определяются тем, что он регулирует водно-солевой баланс, внутриклеточное распределение кальция, оказывает диуретическое действие; обладает кардиопротекторным и некоторым кардиотоническим эффектом; препятствует агрегации тромбоцитов, снижает риск образования тромбов; проявляет коронарорасширяющее действие, снижает активность симпатической нервной системы; препятствует отложению холестерина в стенках артерий, способствует удалению жира из организма; нормализует сердечный ритм; защищает лейкоциты от разрушения, повышает им-

мунитет; обеспечивает антиоксидантную защиту глаз, альвеол, бронхов, сердца; нормализует уровень сахара в крови, повышает чувствительность клеток к инсулину; купирует судороги, вызванные отеком мозговых тканей; способствует пищеварению. Препараты таурина применяют в офтальмологии, их можно рекомендовать спортсменам, специализирующимся в различных видах стрельбы; известный отечественный препарат — кртал (Борщаговский ХФЗ). Таурин не рекомендуется применять при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Имеются публикации, которые свидетельствуют об успешном использовании у спортсменов некоторых аминокислот в связи со способностью последних стимулировать высвобождение гормонов, ответственных за строительство мышечных тканей и повышение силовых возможностей атлетов. Активация гипофиза и поджелудочной железы с помощью приема аминокислот, отмечается в этих работах, безопасна, приводит к высвобождению большого количества гормона роста и инсулина и способствует росту мышц, укреплению связок, сухожилий и соединительных тканей, а также уменьшению жирового депозита.

Считается, что прием аминокислот свободных форм позволяет почти достичь анаболической эффективности стероидных гормонов: на начальном этапе она составляет примерно 60—80 % стероидной, а после приема в течение нескольких месяцев даже превышает ее, причем без специфического начального “пика”, а затем “угасания”. Имеются следующие данные:

- мощными стимуляторами высвобождения гормона роста служат 3—4-дегидроксифенилаланин, или L-допа, а также 5-гидрокситриптофан. Однако более безвредными, с точки зрения появления выраженных побочных действий, являются аргинин, гистидин, лизин, цистеин, триптофан и орнитин;

- существуют правила приема триптофана, аргинина, тирозина и орнитина, так как эти аминокислоты могут конкурировать за их утилизацию организмом. Прежде всего, их не следует принимать вместе со сладостями (сахар вызывает инсулиновую реакцию, блокирующую высвобождение гормона роста). Тирозин лучше всего принимать рано утром либо за час до тренировки в дозе не более 1 г отдельно от триптофана. Триптофан же наиболее эффективен при приеме перед сном на пустой желудок в дозах 1—2 г. Наиболее мощное высвобождение гормона роста наблюдается при приеме триптофана с витамином



$B_6$  и сочетаниях триптофана, аргинина и орнитина. Доза последних — 1—3 г, соотношение — 2:1; лучшее время приема — за час до тренировки или перед сном (существует мнение, что аргинин и орнитин следует принимать в количестве не более  $1,2 \text{ г} \cdot \text{сут}^{-1}$ ). При использовании других аминокислот нужно иметь в виду, что триптофан не сочетается с фенилаланином, лейцином, изолейцином и валином, а аргинин и орнитин несовместимы с лизином;

- аргинин и орнитин играют роль стимуляторов выброса гормона роста, однако последний высвобождается лишь при сочетании диеты и упражнений максимальной интенсивности. Значительному выбросу СТГ способствует добавление к рациону препаратов цинка (в то же время алкоголь, жиры и сахар подавляют выброс гормона роста). Для начала аминокислотной стимуляции целесообразно принять на пустой желудок 1,2 г лизина, 1,2 г аргинина и 0,9 г орнитина сразу же после тренировки или перед сном (напомним, что существует точка зрения, согласно которой аргинин и орнитин несовместимы с лизином). При этом для строительства мышечных структур организм следует обеспечить нутриентами;

- соматотропный гормон не может синтезироваться при недостатке таурина — аминокислоты, которая содержится только в продуктах животного происхождения. Ее дефицит приводит к нарушению связывания витамина Е с липопротеинами и вызывает мышечную дистрофию. Данных о наличии этой аминокислоты в свободной форме не имеется, однако в последнее время появились сведения о новом N-фенилалкильном производном таурина ТАУ-60. В экспериментах на животных установлено, что препарат обладает выраженным общим антигипоксическим действием, повышает устойчивость сердца к гипоксии и аноксии, защищает его от ишемического повреждения и улучшает адаптационные возможности миокарда.

По данным Токийского университета (1980), 4 г глицина перед сном вызывают значительное увеличение уровня гормона роста в крови. Делается вывод, что наилучшими высвободителями гормона роста являются глицин, аргинин и орнитин, принимаемые на голодный желудок на ночь (не в сочетании с молочными продуктами и сахаром). Потенциальными либераторами гормона роста в дневное время названы аргинин, орнитин, тирозин в сочетании с витаминами  $B_6$  и С на тощий желудок; считается, что воздействие аминокислот проявляется через 3—12 нед после начала их приема.

Важное значение в эргогенезисе отводится аминокислотам с разветвленными цепями (лейцину, изолейцину и валину). Согласно данным литературы, благодаря своим анаболическим свойствам они ускоряют продукцию энергии, необходимой для мышечных сокращений. Все три аминокислоты рекомендуется принимать вместе, не позднее чем за 30 мин до начала активной мышечной работы, а также через 60—90 мин после нее по 1—4 г каждой с витамином  $B_6$  в дозировке  $50—100 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ .

Для увеличения уровня сахара в крови перед соревнованиями или тренировками, а также ликвидации гипогликемии рекомендуется принимать серин, это относится и к аланину.

Что касается увеличения выносливости, то данные по применению в спортивной практике аминокислотных комбинаций с этой целью ограничены и не очень убедительны, поэтому на основании их трудно сделать какие-либо определенные выводы. Отметим только, что в клинической практике композиция из трех аминокислот — глутаминовой, глицина и цистеина в дозе по 100 мг 3 раза в сутки приводит к повышению толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и обладает определенным антиаритмическим эффектом.

Использование одной или нескольких аминокислот в целях стимуляции белкового синтеза целесообразно на фоне нагрузок силового и скоростно-силового характера при их субмаксимальном объеме. В этот период существует необходимость максимального обеспечения организма достаточным количеством пластического материала.

С заместительной целью аминокислоты применяются в виде полиаминокислотных коктейлей.

За рубежом накоплен большой опыт создания комплексов незаменимых аминокислот в кристаллической форме. Для максимизации усвоения и препятствия образованию балластного жира из неусвоенных частей неполноценных белков созданы так называемые строительные блоки — смесь кристаллизированных незаменимых аминокислот в следующих пропорциях: триптофан — 1,0; изолейцин — 2,5; лейцин — 4,0; лизин — 5,0; метионин — 3,0; фенилаланин — 3,5; треонин — 2,5; валин — 3,5 (количество триптофана принято за единицу). Прием капсулы таких строительных блоков после еды гарантирует образование в пище оптимального соотношения незаменимых аминокислот, которое обеспечивает пластические нужды организма после напряженной тренировки



(в период восстановления), повышая биологическую ценность питания атлетов.

Широко применяются и другие комплексы аминокислот типа гипофената, штарк-протеина, протеин-спорта, мультикрафт-спорта, астрофита-8 и т. п.

Продолжается также создание комплексных спортивных "формул", включающих аминокислоты, витамины, адаптогены, вытяжки из желез внутренней секреции и другие подобные вещества, причем имеются сообщения, содержащие оценку их эффективности в тренировках силовой направленности.

#### Формы выпуска препаратов

*Acidum glutaminicum* — таблетки по 0,25; таблетки кишечнорастворимые по 0,25 и 0,5 г; гранулы для суспензии для приема внутрь в пакетиках по 0,8 г и во флаконах по 10 г с меткой 10 мл (к флакону прилагается стаканчик с делениями от 2,5 до 20 мл)

*Calcii glutaminas* — 10 %-й раствор для инъекций

*Methioninum* — таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г

*Histidinum* — ампулы по 5 мл 4 %-го раствора

*Glicinum* — таблетки сублингвальные по 0,1 г

*Cysteinum* — порошок в плотно закупоренных банках по 10 г

*Viceinum* — раствор (глазные капли) во флаконах темного стекла по 10 мл

*Vitajoduroi* — раствор (глазные капли) во флаконах по 10 мл

*Taufonum* — 4 %-й раствор во флаконах по 5 и 10 мл (глазные капли) и в ампулах по 1 мл (для инъекций); таблетки по 0,25 и 0,5 г

### НЕСТЕРОИДНЫЕ АНАБОЛИКИ (НЕСТЕРОИДНЫЕ АНАБОЛИЗАТОРЫ)

Термин "анаболики" происходит от слова "анаболизм", что означает "синтез". Все биохимические процессы в организме делятся на анаболические и катаболические. Анаболические, пластические процессы — это реакции синтеза, образования составных частей клеток и тканей. Катаболические процессы — это реакции распада, которые приводят к выделению свободной энергии, используемой в процессе жизнедеятельности.

Анаболические средства — это целая группа самых различных по структуре и происхождению средств, которые способны усиливать процессы

синтеза белка и других биологических веществ в организме путем воздействия на различные механизмы, способствуя ускорению роста, в том числе и мышц.

#### Фармакологическая классификация препаратов с анаболическим эффектом

##### 1. Гормональные препараты.

1.1. Препараты мужских половых гормонов — андрогенов.

1.2. Препараты гормонов гипофиза (соматотропного гормона, гонадотропного гормона).

1.3. Препараты гормонов гипоталамуса (соматотропин-рилизинг-фактора, гонадотропин-рилизинг-фактора).

1.4. Препараты гормона поджелудочной железы — инсулина.

##### 2. Препараты антигормонов.

2.1. Препараты антиэстрогенов (кломифена цитрат, тамоксифен и др.).

##### 3. Синтетические гормонально-активные препараты.

3.1. Препараты анаболических стероидов (метандростенолон, феноболин, силаболин, метиландростендиол, ретаболил, оксиметалон, галотестин, неливар, этилэстренол, станозолол, примоболан, норболетон, боластерон, оксиместерон, хлортестостерона ацетат, оксандрол и др.).

4. Витаминные препараты (кальция пантотенат, карнитина хлорид, препараты витамина К и витамина U, кислота никотиновая).

5. Препараты коферментов (флавионат, кобамамид).

6. Препараты витаминоподобных веществ (метилурацил, калия оротат, фосфаден, рибоксин, холина хлорид и др.).

7. Ноотропные препараты (пирацетам, синонимы: ноотропил, пантогам и др.).

8. Психостимуляторы (ацефен и др.).

9. Антигипоксанты (натрия оксипутират и др.).

10. Растительные препараты, обладающие анаболическим действием (растительные анаболики-адаптогены — препараты левзеи сафлоровидной, аралии маньчжурской, женьшеня, заманихи высокой, родиолы розовой, элеутерококка колючего, лимонника китайского, стеркулии обыкновенной и др.).

11. Продукты пчеловодства (апилак, или пчелиное маточное молочко, цветочная пыльца и др.).

12. Кристаллические аминокислоты (L-формы) — кислота глутаминовая, гистидин, кислота аспарагиновая, метионин, орнитин, аргинин.

13. Актопротекторы (бемитил и др.).

14. Гомеопатические препараты.



### *Классификации анаболических препаратов по механизму действия*

1. Субстратные анаболические препараты: метилурацил, рибоксин, калия оротат, магнерот и др.

2. Препараты, ускоряющие анаболизм (регуляторные): адаптогены растительного происхождения, апилак, цветочная пыльца.

3. Вспомогательные препараты (не являются ни субстратами, ни регуляторами, но обеспечивают оптимальные условия для протекания процессов анаболизма): антигипоксанты, ноотропы, актопротекторы.

4. Гомеопатические препараты.

В данной главе не рассматриваются гормональные препараты, препараты антигормонов, синтетические гормонально-активные препараты (отнесенные к допинговым), натрия оксibuтират, психоэнергизаторы, препараты витаминов, коферментов, аминокислот, антигипоксанты (разрешенные к применению в практике спортивной подготовки), информация о которых приведена в соответствующих разделах. Далее представлены только витаминоподобные вещества, продукты пчеловодства, актопротекторы, экдистен и некоторые комбинированные продукты компании RBC (США), имеющие анаболические свойства.

Термином "витаминоподобные вещества" (или же "некоферментные витамины") обозначают соединения, активность которых проявляется в малых дозах, сравнимых с дозами витаминов, но все-таки значительно превышающих дозы последних. Все они обладают небольшим анаболическим действием, которое компенсируется относительной безвредностью и низкой токсичностью. Витаминоподобные вещества можно принимать очень длительно в качестве дополнительных средств к другим анаболикам.

Для повышения физической работоспособности часто используется метилурацил, напоминающий по эффекту инозин и калия оротат. Механизм действия метилурацила имеет некоторые особенности. Этот препарат активизирует синтез нуклеиновых кислот опосредованно: он по конкурентному типу ингибирует ферменты катаболизма пиримидинов, в частности уридинфосфорилазу, вследствие чего происходит накопление в клетках уридина, который и вызывает усиление синтеза пиримидиновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот по субстратному механизму; кроме того, являясь производным пиримидина, метилурацил может служить поставщиком исходного материала для синтеза нуклеиновых кислот, уси-

ливая тем самым синтез белка в организме. Следует отметить, что наиболее сильное анаболическое и антикатаболическое действие он проявляет по отношению к желудочно-кишечному тракту, и общее анаболическое действие препарата в значительной мере обусловлено улучшением трофики кишечника и усилением пищеварительных процессов.

В медицине метилурацил назначают в основном для ускорения заживления ран, язв, при хронических гастритах, болезнях печени и снижении иммунитета. Характерной особенностью метилурацила является способность повышать содержание в крови лейкоцитов и эритроцитов, а также оказывать небольшое противовоспалительное действие при хронических воспалительных заболеваниях.

Метилурацил обладает некоторым жиромобилизирующим действием, под его влиянием уменьшается содержание жирных кислот в крови. Возможно, это связано с наличием лабильной метильной группы. Заслуживает внимания косметический эффект препарата. При употреблении достаточно больших доз кожа становится упругой.

При приеме метилурацила могут возникать отеки с повышением давления в результате задержки воды и солей в организме, которые проходят после уменьшения дозы препарата. Противопоказан метилурацил при злокачественных заболеваниях костного мозга и системы крови.

Для повышения работоспособности при умственной, физической и операторской деятельности используются инозин (рибоксин) и калия оротат. Инозин и оротовая кислота — естественные предшественники соответственно пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований нуклеиновых кислот, и их наиболее целесообразно применять совместно. Попадание в клетки различных органов указанных веществ приводит к усилению синтеза белка, а точнее — нуклеиновых кислот по субстратному механизму: они сами включаются в реакции синтеза нуклеотидов, затем нуклеиновых кислот и при этом активизируют новообразование ферментов, катализирующих данные реакции. Использование инозина и оротовой кислоты позволяет к тому же сэкономить энергию, необходимую для их собственного синтеза, а инозин является еще и основой для образования макроэргов. Нестероидные анаболики влияют на организм достаточно физиологично: они усиливают синтез тех нуклеиновых кислот и соответствующих белков, которые естественным образом продуцируются



в данный момент. В частности, образуются белки, необходимые для обеспечения различных видов деятельности.

При многократном применении на фоне физических нагрузок нестероидные анаболики ускоряют развитие гипертрофии мышц, увеличивают в них количество миоглобина, сократительных белков, ферментов, обеспечивающих продукцию энергии и протекание восстановительных процессов. Улучшение биохимических показателей при продолжительном (не менее 3—4 нед) введении препаратов в организм приводит к повышению работоспособности, ускорению периода восстановления после нагрузок, ускорению развития тренированности.

Инозин, калия оротат, магнерот могут повышать работоспособность и при длительном применении на фоне напряженной умственной и операторской деятельности (это важно, например, для такого вида спорта, как шахматы). Особенно заметно улучшаются показатели, которые характеризуют процессы обучения, формирования долговременной памяти, связанные, как известно, с реакциями синтеза белка.

Подобно метилурацилу, калия оротат является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. В отличие от метилурацила, который разрушается в печени (в нуклеотиды включаются лишь его отдельные фрагменты), оротовая кислота включается в пиримидиновые нуклеотиды целиком. В силу этого она обладает более сильным анаболическим действием, чем метилурацил.

*Показания к применению:* болезни сердца, повышенные физические нагрузки.

В отличие от метилурацила, обладающего липолитическим действием, калия оротат, наоборот, способствует синтезу жиров и может служить причиной ожирения печени, вплоть до развития ее жировой дистрофии (такая дистрофия при избытке оротовой кислоты может быть предупреждена или подвергнута обратному развитию при добавлении к рациону витамина Е, холина, аденина), что необходимо учитывать при назначении препарата.

*Побочные эффекты:* практически не возникают, за исключением редких случаев аллергии.

**Фосфаден** (аденозин-5'-монофосфорная кислота). В настоящее время в Украине не выпускается. Фосфаден является фрагментом АТФ. Препарат стимулирует синтез нуклеотидов, уси-

ливает окислительно-восстановительные процессы, служит поставщиком энергии для белково-синтетических процессов в организме, обладает выраженным сосудорасширяющим действием, понижает артериальное давление. Являясь производным пурина, фосфаден может служить исходным материалом для синтеза нуклеиновых кислот. Препарат понижает содержание в крови липидов, жирных кислот и  $\beta$ -липопротеинов. Особенностью его является способность улучшать энергетический обмен клеток. Наблюдается выраженное дезинтоксикационное действие фосфадена при свинцовом отравлении.

В медицине фосфаден применяют при свинцовом отравлении, острой перемежающейся порфирии, ишемической болезни сердца, болезнях печени. Курсы лечения осуществляются длительно, при этом необходимо соблюдать осторожность у больных подагрой (может повыситься уровень мочевой кислоты в крови).

Фосфаден как предшественник аденозина улучшает периферическое кровообращение, в том числе сосудистое обеспечение мышц. При занятиях силовыми упражнениями обеспечивает усиление анаболических процессов, повышение выносливости и работоспособности в процессе тренировки, ускорение восстановления и усиление фазы суперкомпенсации после интенсивных нагрузок, предупреждает и лечит состояние перенапряжения. Назначается внутрь в таблетках по 0,04—0,06 г на прием (0,12—0,24 г·сут<sup>-1</sup>) в течение 15—30 дней. Возможно проведение повторных курсов с интервалом 5—7 дней. Внутримышечные инъекции фосфадена существенно эффективнее, чем прием таблеток.

**Рибоксин** подобно фосфадену является производным пурина и может рассматриваться как предшественник АТФ. В отличие от фосфадена не обладает богатой энергией фосфорной связью, поэтому менее эффективен в качестве анаболического и энергетического средства. Применяется с той же целью и по тем же показаниям, что и фосфаден.

По невыясненным причинам японский аналог рибоксина инозие-Ф значительно активнее проникает в клетки миокарда и мышц и оказывает более выраженное действие, чем рибоксин. При этом прием инозие-Ф практически никогда не сопровождается аллергическими реакциями, как это иногда случается при приеме рибоксина.

**Холина хлорид** является предшественником ацетилхолина и может служить исходным материалом для его синтеза, поэтому введение холина



хлорида в организм резко усиливает деятельность холинергических структур, что приводит к повышению нервно-мышечной проводимости, увеличению мышечной силы, усилению перистальтики кишечника, а также анаболических процессов в организме. Особая ценность холина хлорида заключается в том, что он входит в состав фосфолипидов, снижающего содержание холестерина в организме и препятствующего развитию атеросклеротических процессов. Холин предупреждает и излечивает жировую дегенерацию печени различной этиологии за счет высокого содержания лабильных метильных групп, улучшает функцию почек и тимуса. Участвует в построении клеточных мембран и формировании оболочек нервных стволов. Препарат улучшает память, повышает продуктивность мышления и обучаемость.

**Показания к применению:** гепатиты, цирроз печени, атеросклероз; при лечении алкоголизма как общетонизирующее средство.

**Побочные эффекты:** наблюдаются, как правило, только при быстром внутривенном введении и проявляются в виде ощущения жара и тошноты, понижения давления (за счет резкого расширения сосудов).

**Продукты пчеловодства** обладают умеренной анаболической активностью, однако они практически безвредны и не имеют противопоказаний, кроме редких случаев аллергии.

**Апилак** (пчелиное маточное молочко) является секретом маточных желез рабочих пчел и служит кормом для личинки будущей матки. С 1953 г. проводятся целенаправленные исследования свойств маточного молочка в опытах на животных, а с 1955 г. — клинические исследования. Установлено, что маточное молочко полезно как общеукрепляющее средство истощенным и ослабленным после тяжелых заболеваний больным, а также при старении. У таких больных появляется аппетит, увеличивается масса тела, они становятся бодрыми и жизнерадостными.

Апилак обладает анаболическим, общетонизирующим, противовоспалительным, спазмолитическим, бактерицидным, антивирусным действием. Анаболическое действие апилака намного сильнее, чем анаболическое действие метилурацила. Препарат повышает иммунитет, умственную и физическую работоспособность, расширяет сосуды сердца, мозга, обладает возбуждающим действием на ЦНС, снижает повышенное артериальное давление и повышает пониженное, улучшает настроение, иногда вызывает эйфорию, усиливает синтез ацетилхолина, что приводит к повышению

мышечной силы, и в то же время усиливает синтез адреналина в надпочечниках, что способствует развитию выносливости.

Под действием апилака происходит значительное усиление половой функции у мужчин, что служит основанием для назначения его при импотенции. Стимуляция половых желез связана с воздействием на некоторые центры гипоталамуса. Неплохо зарекомендовал себя апилак также при лечении климактерических расстройств у женщин. Наиболее сильное воздействие апилак оказывает на детей, они очень быстро прибавляют в массе, ускоряется их развитие. Дети становятся жизнерадостными и подвижными. Апилак обладает противоопухолевой активностью, природа которой окончательно еще не выяснена. Маточное молочко улучшает липидный обмен, в значительной мере снижает содержание холестерина в крови.

В России выпускаются таблетки апилака — препарат из высушенного пчелиного маточного молочка. В одной таблетке содержится 10 мг действующего вещества. Прием таблеток — строго 1 раз в день утром. Поскольку апилак разрушается в желудке, его принимают под язык, где он всасывается, минуя желудочно-кишечный тракт. Дозировка строго индивидуальна. Подобно другим средствам, возбуждающим ЦНС, апилак в малых дозах может вызвать заторможенность и сонливость, в средних — повышение тонуса днем и крепкий сон ночью, в чрезмерных — бессоницу и возбуждение. Стоит отметить, что возбуждающее действие апилака не сопровождается появлением тревожности и пугливости, наоборот, сдвиг поведенческих реакций происходит в сторону появления таких черт характера, как агрессивность и боевитость.

Для одних людей тонизирующей дозой является 20 таблеток, принятых утром под язык, а для других — не более 1 таблетки. Маточное молочко усиливает минералокортикоидную функцию надпочечников, в результате чего ткани становятся более упругими. Независимо от применяемой дозы, апилак оказывает сильное антистрессовое действие.

В других странах выпускаются такие препараты маточного молочка: аписерум (Франция), апифортил (ФРГ), лонживекс (Канада), лакапнис (Болгария), эфиргинол, фитадон, мелькальцин (Румыния). Следует отметить, что свежее маточное молочко по своей эффективности превосходит высушенное. В Румынии выпускается жевательная резинка "Апигум", которая содержит



пыльцу, мед, апилак, прополис, вытяжки из лекарственных растений. Препараты маточного молочка нельзя применять при заболеваниях надпочечников и острых инфекционных заболеваниях.

Цветочная пыльца является концентратом мужских половых клеток цветущих растений, поэтому ее специфическим свойством является наличие активности половых гормонов. Такая гормоноподобная активность и обуславливает наличие мощного анаболического действия у цветочной пыльцы. Кроме того, она является концентратом аминокислот и гормоноподобных пептидов. Пыльца содержит факторы роста, обладающие регенерирующим действием. Ценность цветочной пыльцы заключается в том, что она не вызывает привыкания и побочных действий, может применяться очень длительно. Рекомендуется для профилактики снижения работоспособности и старения. Пыльцевая диета восстанавливает утраченные силы и способствует дезинтоксикации, применяется при малокровии, вялости, слабости, исхудании, простатитах, импотенции. В результате приема цветочной пыльцы увеличивается количество гликогена в печени и в скелетных мышцах, немного повышается текучесть крови.

В Швеции выпускается специфический препарат цветочной пыльцы для спортсменов — «Политабс-спорт», который рекомендуется при занятиях тяжелой атлетикой и для ускорения восстановления в других видах спорта. По данным французских ученых, цветочная пыльца ускоряет рост и увеличение массы тела у детей, повышает у них аппетит. Пыльца никогда не вызывает аллергии и образования антител в организме. В России выпускают таблетки цветочной пыльцы массой по 0,4 г под названием «Чернилтон». Принимают по 2 таблетки 3 раза в день до еды под язык. Выпускается также цветочная пыльца в гранулах. Минимальная суточная доза должна составлять 2,5 г. В желудке цветочная пыльца разрушается пищеварительными соками, поэтому ее принимают только под язык, где она всасывается в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт.

**Актопротекторы** (от лат. «aktus» — движение) — это фармакологический класс средств метаболического неистощающего типа действия, применяемый для поддержания высокой двигательной активности организма в экстремальных условиях, а также повышения физической работоспособности и эффективности физической работы без увеличения потребления кислорода и

теплопродукции. Они вызывают дополнительно антигипоксический, а также ноотропный, антиоксидантный, репаративный, иммуностимулирующий и другие эффекты.

От антигипоксантов актопротекторы отличаются тем, что они первично влияют на синтез протеинов и более заметно повышают работоспособность. Препараты особенно эффективны при гипоксии, развивающейся во время физической нагрузки не столько из-за дефицита кислорода в тканях, сколько вследствие неспособности митохондрий окислить мощный поток поступающих во время нагрузки субстратов. Специфика механизма этой, в сущности, сверхутилизационной гипоксии и предопределила необходимость создания препаратов с особым механизмом действия — актопротекторов.

Актопротекторы созданы на кафедре фармакологии Ленинградской военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в результате поиска фармакологических препаратов для поддержания двигательной активности, работоспособности (прежде всего, физической) в осложненных условиях (дефицит кислорода, высокая температура среды и др.). Изыскание средств повышения работоспособности является традиционным направлением для кафедры. Еще во время Второй мировой войны под руководством Н. В. Лазарева проводились исследования психомоторных стимуляторов (фенамина, кофеина) и их испытания в войсках. Изучалось влияние на работоспособность и препаратов растительного происхождения, входящих в выделенный Н. В. Лазаревым класс адаптогенов. В 60-х годах XX в. под руководством В. М. Виноградова началась разработка класса актопротекторов. Исследования были направлены на создание средств неистощающего типа действия, которые превосходили бы по активности адаптогены и другие известные препараты, особенно в осложненных условиях. Первый хорошо изученный актопротектор — бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) — производное бензимидазола. В последние годы были синтезированы десятки актопротекторов. Все они могут быть разделены на две большие группы: производные бензимидазола (бемитил, этомерзол) и производные адамантана (бромантан). Из этих препаратов в Украине зарегистрирован только бемитил, а в общем в клиническую практику вошли пока лишь бемитил и бромантан (последний недавно был запрещен как допинговый препарат). В рамках данной главы рассмотрим лишь производные бензимидазола на примере бемитила.



Бемитил выпускается в таблетках по 100 мг и назначается от 2 до 4 таблеток в сутки. Поскольку препарат обладает способностью накапливаться в организме, его можно принимать не более 6 дней подряд, после чего делают трехдневный перерыв. При повторных приемах позитивное действие бемитила усиливается в течение нескольких дней, а затем прирост работоспособности устойчиво поддерживается на достигнутом уровне весь срок применения препарата. Бемитил существенно повышает общую выносливость и массу тела. Его действие тем сильнее, чем выше физическая нагрузка. Повышение работоспособности под действием бемитила может достигать 200 %, особенно в условиях недостатка кислорода. Препарат повышает устойчивость к высоким температурам.

В основе механизма действия бемитила лежит активация синтеза белка, а точнее РНК, что напоминает принципиальные механизмы действия анаболических средств (поэтому актопротекторы и рассматриваются в числе разрешенных анаболических препаратов). Усиление синтеза РНК бемитилом происходит, вероятно, в результате взаимодействия препарата с геномом благодаря определенному структурному сходству производных бензимидазола с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот — аденином и гуанином. Бемитил не является, очевидно, первичным активатором конкретных генов, а лишь неспецифически с помощью неизвестного пока механизма усиливает реакции синтеза РНК, естественно протекающие в данный момент в различных тканях. Это подтверждается усилением процессов синтеза белка только в тех органах, которые активно функционируют в период присутствия препарата в организме и в которых такие процессы происходят интенсивно. Среди активно образуемых под влиянием бемитила белков наибольшее значение имеет ряд короткоживущих белков, в частности ферментов глюконеогенеза. По современным представлениям, такие белки могут играть ключевую роль в процессах адаптации—дезадаптации: их первоочередный быстрый синтез обуславливает развитие начальных признаков адаптации, а самое раннее снижение содержания в тканях служит пусковым звеном дезадаптационных сдвигов.

Бемитил, являясь производными бензимидазола, имеет структурное сходство с пуриновыми основаниями, что позволяет ему активизировать геном клетки, усиливать синтез РНК и белков-ферментов (в частности, ферментов глюконеогенеза и митохондриального окисления), в результате чего в клетке повышается энергопродукция,

утилизация обменных “шлаков” и антиоксидантная защита (уменьшается образование гидропероксидов липидов, диеновых конъюгатов и т. п.).

Глюконеогенез, проходящий в основном в печени и коре почек, представляет собой ресинтез углеводов из продуктов их распада (лактата и пировата), а также из некоторых аминокислот (в первую очередь, аланина и глутамин) и глицерола. При физической нагрузке роль глюконеогенеза состоит также в утилизации продуцируемой молочной кислоты — одного из главных факторов, снижающих работоспособность. Этот процесс сопряжен и с глюкозолактатным циклом (циклом Кори) и с глюкозоаланиновым циклом. Последний способствует нейтрализации и выведению не только лактата, но и азотистых продуктов распада (аммиака и т. п.). Глюконеогенез, таким образом, вносит большой, а часто решающий вклад в поддержание физической работоспособности: в ходе глюконеогенеза утилизируются метаболиты, образующиеся при физической деятельности и негативно влияющие на работоспособность (лактат); одновременно восстанавливаются весьма ограниченные запасы углеводов в организме, являющиеся обязательным, а при интенсивных мышечных нагрузках — основным источником энергии. Глюконеогенез в тесном сопряжении с глюкозоаланиновым циклом и реакциями обмена глутамин выполняет и другие функции, важные для поддержания работоспособности (уменьшение образования лактата и аммиака в мышцах, утилизация и выведение из организма азотистых продуктов распада, выведение водородных ионов). Активация глюконеогенеза бемитилом наблюдается как во время физической деятельности, так и в период восстановления. Это и составляет, согласно многочисленным экспериментальным данным, главное звено в механизме повышения препаратом работоспособности.

Механизм позитивного влияния бемитила на умственную и операторскую деятельность изучен меньше. Здесь тоже может иметь некоторое значение активация синтеза белка, но уже в структурах нервной системы. Обнаружено, кроме того, благоприятное воздействие препарата на мозговые сосуды. Наконец, повышение работоспособности при указанных видах деятельности может быть отчасти вторичным, например, после физических нагрузок, когда оно в определенной мере является следствием улучшения функционального состояния организма при нагрузках и после них под влиянием бемитила.



К важным компонентам механизма действия бемитила относятся снижение потребности организма в кислороде и уменьшение теплопродукции. Тонкие механизмы этих эффектов еще не раскрыты. Есть данные о подавлении препаратом некоторых путей свободного нефосфорилирующего окисления, а также о поддержании митохондрий в более сопряженном состоянии, особенно при воздействиях на организм (в частности, тяжелых физических нагрузках), ведущих к разобщению окисления и фосфорилирования. Такой эффект связан, вероятно, с защитным влиянием бемитила на структуру митохондрий, которое, в свою очередь, частично может быть следствием усиления синтеза компонентов митохондриальных мембран. Протективное действие препарата на мембраны проявляется иногда и подавлением процессов ПОЛ, т. е. определенным антиоксидантным эффектом. Все перечисленные звенья механизма действия, обуславливающие уменьшение потребления кислорода организмом и образования теплоты, объясняют высокую эффективность бемитила как средства повышения работоспособности в условиях гипоксии и высокой температуры среды.

Непосредственное анаболическое действие бемитила на мышечную ткань выражено слабо, однако препарат обладает сильным опосредованным действием, так как позволяет резко увеличить нагрузки, которые и дают именно такой эффект. Под действием бемитила повышается содержание гликогена в мышцах, печени и сердце. Возрастает эффективность тканевого дыхания. Бемитил, таким образом, является анаболиком непрямого действия.

Кроме того, немного снижая уровень сахара в крови, бемитил в некоторой степени способствует повышению секреции СТГ. Актопротекторы вообще и бемитил в частности являются соединениями экономизирующего действия, способствуя выполнению определенного объема работ с минимальными затратами. Они уменьшают скорость рабочего распада белков, жиров и углеводов. В то же время в печени увеличивается скорость синтеза короткоживущих белков, ответственных за срочную адаптацию организма.

В медицине бемитил применяется при хронической гипоксии разного происхождения (особенно при спортивной подготовке, во время высоких физических нагрузок и других экстремальных воздействий, а также после них для ускорения восстановительных процессов), при психической астении любого генеза, для реабилитации боль-

ных, перенесших острый гепатит (быстрее восстанавливается масса печени, уменьшается выраженность и длительность нарушений ее функций) или лучевую болезнь, для лечения нервно-мышечных заболеваний (прогрессирующая миодистрофия, вторичные миопатии и пр.), вестибулярных расстройств, эпилепсии (назначают только в комплексе с противоэпилептическими средствами), рецидивирующего рожистого воспаления.

Таким образом, достаточно физиологичное влияние бемитила на организм позволяет с успехом использовать его в клинической практике для восстановления работоспособности выздоравливающих, лечения астений различной природы. При этом благодаря активации синтеза белка препарат может усиливать репаративные процессы в различных органах, что также ускоряет восстановление работоспособности. Такой двойной лечебный эффект особенно ярко проявляется при патологии печени (например, в период реабилитации после вирусного гепатита), поскольку этот орган характеризуется высоким потенциалом регенерации, и репаративные процессы здесь включают восстановление одного из ключевых механизмов поддержания работоспособности — нормализацию системы глюконеогенеза. Бемитил не вызывает опасных побочных эффектов, иногда при приеме натошак наблюдается раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Результаты испытаний свидетельствуют, что бемитил является эффективным средством повышения физической работоспособности как в обычных, так и в экстремальных условиях. Действие препарата проявляется уже через 1—1,5 ч после однократного приема. По эффективности в обычных условиях бемитил вполне сопоставим с психомоторным стимулятором сиднокарбом, при этом действие его более физиологично; не наблюдается негативных эффектов, свойственных сиднокарбу — возбуждения с элементами эйфории, снижения психической устойчивости, избыточной стимуляции функций сердечно-сосудистой системы. В осложненных условиях (гипоксическая гипоксия, угроза перегрева) бемитил превосходит сиднокарб не только по физиологичности действия, но и по эффективности: позитивное влияние сиднокарба на работоспособность в таких условиях уменьшается или даже трансформируется в негативное, а положительный эффект бемитила становится более заметным.

Бемитил, как уже упоминалось, может повышать работоспособность при умственной и операторской деятельности. Эти эффекты в целом



менее выражены по сравнению с влиянием на физическую работоспособность, но тоже проявляются ярче в осложненных условиях.

Препарат экдистен (в Украине зарегистрирован в качестве диетической добавки) представляет собой природное соединение стероидной структуры; получают его из растений, широко применяемых в народной медицине — рапонтника сафлоровидного (синоним: левзея сафлоровидная) — *Rhaponticum carthamoidis* (Wild) Jilin (синоним: *Leuzea carthamoidis* D.C.) и живучки туркестанской — *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig, произрастающей в Центральной Азии. Химические свойства и фармакологическое действие экдистена изучены японскими, узбекскими и российскими учеными. По химической структуре препарат напоминает гормон линьки насекомых. Выпускается в таблетках по 5 мг (содержание активного вещества — 98 %, кроме этого в них содержатся туркестерон и циастерон, усиливающий эффект основного действующего начала).

Экспериментальное изучение показало, что препарат является малотоксичным, обладает широким спектром биологического действия. При введении его в организм животных отмечается выраженный тонизирующий и общеукрепляющий эффект. Повышает адаптационные возможности организма животных по отношению к стрессирующим факторам внешней среды, улучшает их динамическую работоспособность. Сравнительные исследования свидетельствуют, что по общетонизирующему воздействию экдистен превосходит широко используемый для этих целей препарат сапарал (сумма тритерпеновых гликозидов из аралии маньчжурской).

Существенным моментом в механизме действия экдистена является его способность активизировать процессы биосинтеза белка в различных органах и тканях аналогично известным стероидным анаболическим препаратам (неробол, ретаболил). Однако, имея принципиально другой механизм анаболического действия, этот препарат, в отличие от анаболических андрогенных стероидов, не обладает присущими им гормональными эффектами (андрогенным, тигмолитическим, антигонадотропным и др.), часто затрудняющими использование этих препаратов, особенно у женщин и детей. Помимо белкового обмена, экдистен также оказывает позитивное влияние на углеводно-фосфорный и липидный метаболизм. Под его влиянием наблюдается накопление в органах и тканях гликогена и макроэргических фосфорных соединений (АТФ и

креатинфосфата), отмечается четкий гипохолестеролемический гипотриацилглицеролемический эффект.

Экдистен заметно улучшает самочувствие больных, повышает общий тонус, усиливает работоспособность, повышает массу тела при пониженном питании в результате нарушения белоксинтезирующих процессов различной этиологии. Оказывает положительное влияние на метаболические показатели сердечной мышцы. Обнаружено наличие у экдистена гипогликемического действия у больных с тяжелыми формами диабета, что позволило уменьшить дозу инсулина. Хорошие результаты отмечены при лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатитами различной этиологии.

Во всех случаях применения препарата не было отмечено никаких побочных эффектов, не наблюдалось отрицательного влияния на функции коры надпочечников и других эндокринных желез. В исследованиях отмечалось достаточно выраженное общетонизирующее воздействие на организм, особенно у спортсменов во время интенсивных тренировочных нагрузок. Причем при испытании на спортсменах 89 % обследованных, получивших экдистен, отмечали более быстрое прохождение чувства усталости, апатии, улучшение переносимости нагрузок в таких видах спорта, как легкая атлетика (прыжки, бег на средние дистанции), плавание, фигурное катание на коньках, скоростной бег на коньках, лыжные гонки. Следует отметить, что в этих видах спорта аналогичный эффект при использовании сапарала отмечен лишь у 9 % спортсменов. Когда возникала необходимость в значительном увеличении дозы экдистена (наблюдение над спортсменами — метательницами и штангистами, где препарат использовали в дозе до 100 мг в сутки) положительный специфический эффект не сопровождался никакими токсическими явлениями.

Анаболические проявления экдистена во всех случаях подтверждались клинико-лабораторными исследованиями (увеличение массы тела, содержания гемоглобина и эритроцитов, общего белка в сыворотке крови, понижение концентрации мочевины). При антропометрических исследованиях лиц, многократно принимавших экдистен, замечено увеличение мышечной массы при незначительном снижении количества общего и подкожного жира. В результате апробации экдистена в практике клинической и спортивной медицины установлено, что его целесообразно назначать больным, у которых отмечаются невротические состояния,



гипотония, общая слабость, вегето-сосудистая дистония, а также соматическим больным с астеническими и астенодепрессивными состояниями, связанными с ослаблением белоксинтезирующих процессов в организме. Перспективным оказалось использование экдистена при некоторых нарушениях углеводного и липидного обменов.

Препарат показан спортсменам, специализирующимся во многих видах спорта, где необходимо улучшить скоростно-силовые качества и повысить функциональное состояние мышечной системы.

Активно влияя на метаболические процессы в органах и тканях, экдистен является эффективным средством для предупреждения и устранения синдрома перенапряжения миокарда после интенсивных физических нагрузок, способствует быстрому восстановлению в промежутке между соревнованиями. Целесообразно применение экдистена практически здоровыми людьми для профилактики чрезмерного умственного и физического переутомления, а также для коррекции фигуры, особенно в комплексе спортивно-оздоровительных мероприятий.

Таким образом, на основании результатов исследования экдистена можно сделать следующие выводы.

- Экдистен — оригинальный препарат растительного происхождения, не имеющий аналога среди разрешенных к применению лекарственных средств; рекомендуется в качестве средства общетонизирующего воздействия с одновременным анаболическим эффектом.

- Лечебное действие экдистена наиболее отчетливо проявляется при астенических и астенодепрессивных состояниях, связанных с ослаблением белоксинтезирующих процессов в организме, при пониженной умственной и физической работоспособности, а также при неврастении, неврозах, гипотонии, повышенной утомляемости, сниженных адаптационных возможностях организма, нарушении метаболических процессов в органах, ухудшении процессов адаптации и восстановления после максимальных и субмаксимальных физических нагрузок. Препарат хорошо переносится больными, в том числе лицами пожилого возраста. Его обычно применяют по 5—10 мг (1—2 таблетки) 3 раза в день. Курс лечения — 15—20 дней, при необходимости он может быть повторен после 1—2-недельного перерыва. Прием экдистена целесообразно комбинировать с потреблением белковых препаратов и витаминов группы В.

- Экдистен эффективен также в практике медико-биологической коррекции спортивной деятельности, особенно в тех случаях, где необходимо улучшить скоростно-силовые качества и повысить функциональное состояние мышечной системы. Применение его спортсменами не противоречит требованиям антидопингового контроля.

- По общетонизирующему воздействию на организм экдистен превосходит сапарал и (в отличие от последнего) обладает выраженной анаболической активностью.

- В отличие от стероидных анаболических препаратов (метиландростендиол, неробол, нероболлил и др.) экдистен, оказывая анаболическое воздействие, не проявляет характерных для них гормональных эффектов (прежде всего андрогенного) и может быть рекомендован в тех случаях, когда назначение стераноболов нежелательно.

На основании изложенного Фармакологический Комитет МЗ СССР Постановлением от 5 июля 1984 г. (протокол № 15) рекомендовал экдистен к медицинскому применению. Приказом МЗ СССР за № 848 от 30 июня 1987 г. экдистен разрешен к широкому применению (регистрационное удостоверение МЗ СССР № 87/848/2). В 1998 г. препарат был перерегистрирован в Главном управлении по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ Республики Узбекистан под тем же номером 87/848/2. В Украине экдистен зарегистрирован в качестве диетической добавки и поэтому доступен сегодня украинским спортсменам.

Следует отметить, что количество средств, обладающих анаболическим действием, постоянно растет. Используя научный подход, зная общие закономерности действия анаболических препаратов и некоторые частные их особенности, каждый человек может подобрать то средство, которое для него наиболее приемлемо в данный момент. При этом необходимо учитывать возраст, пол, состояние здоровья, вид спорта и т. д. Предпочтение следует отдавать растительным препаратам, витаминам и продуктам пчеловодства, как наиболее безвредным и физиологичным. Использовать синтетические препараты с гормональной активностью следует только по назначению врача и под строгим врачебным контролем, при этом врач должен предусмотреть побочные действия и попытаться их скорректировать. Например, для нейтрализации вредного действия анаболических стероидов на печеночную ткань необходимо одновременно назначить препараты, улучшающие функцию печени (поливитамины, кобамамид, холина хлорид



и т. п.). Необходимо максимально полное использование физиологических реакций усиления анаболизма, которые возникают при беге, закаливании, гипоксической дыхательной тренировке, кратковременном голодании (не более 24 ч), дозированном болевом воздействии и др. Следует помнить, что одно и то же средство может не только помочь, но и принести вред, если применять его не к месту, не ко времени и не в меру.

Гомеопатические препараты являются совершенно безвредными, не запрещенными к применению контролирующими спортивными органами, а факт их употребления не может быть установлен при допинг-контроле. Таким образом, такие препараты могут выступать в качестве альтернативы анаболическим стероидам и другим допинговым препаратам.

С возникновения понятия "гомеопатия" и открытия "закона подобия" прошло около 200 лет. Первым и основным принципом гомеопатии является "закон подобия", заключающийся в том, что лекарственные средства в малых дозах эффективны при тех же заболеваниях, которые вызывают данные вещества в больших дозах. Закон открыт С. Ганеманом и назван "*similia similibus curantur*" ("подобное подобным излечивается"). Это стало отправной точкой практической гомеопатии, т. е. применения подобнодействующих веществ.

Хорошо известно, что многие лекарственные средства в больших дозах вызывают симптомы, характерные для тех болезней, при которых они применяются. В мировой науке существуют различные теории для объяснения закона подобия. С. Ганеман считал, что ткани больного человека проявляют сверхчувствительность к лекарственным средствам в малых гомеопатических дозах. Болезнетворный фактор и гомеопатическое лекарство проявляют воздействие на уровне единого субстрата, но их векторы влияют в противоположном направлении.

Малые дозы лекарств воздействуют на рецепторные механизмы реализации физиологических процессов, способствуя развитию каскада биохимических, физико-химических, квантово-механических реакций. Так, все применяемые в клинической практике высокоэффективные лекарственные средства, например, адренергические (адреналин), гистаминергические (гистамин, димедрол), воздействуют на тканевые рецепторы.

Гормоны организма и гормональные препараты (в том числе анаболические стероиды), как указывалось, также проявляют специфическое влияние на рецепторы органов-мишеней.

На разных этапах развития медицинской науки ученые, основываясь на достижениях физиологии, биохимии, физической химии, квантовой фармакологии, биофизики, пытались сравнить влияние малых доз лекарств с воздействием витаминных, гормональных, ферментных препаратов и других лекарств. Действительно, в настоящее время в фармакологии используется довольно большое количество препаратов в низких, практически гомеопатических дозировках (витамин  $B_{12}$  — 0,05 мг, нитроглицерин — 0,5 мг и т. д.). Только малыми дозами можно объяснить влияние на организм человека эфирных масел, фитонцидов и других физиологически активных веществ растений. Таким образом, малые дозы не являются прерогативой только гомеопатии, они активно используются и в практической медицине. Терапевтическая активность олигодинамических доз препаратов серебра, препаратов, используемых в иммуно- и вакцино-терапии, свидетельствует о возможном эффективном влиянии лекарственных средств в малых разведениях. Фармакология сегодняшнего дня не всегда может ответить на вопрос, чем определяется специфичность того или иного лекарства, почему именно эта доза (концентрация) вызывает оздоровительную, лечебную или токсическую реакцию, поэтому учение о дозах настоятельно требует всестороннего разрешения.

Трудно найти в медицине вообще и в гомеопатии в частности положение, которое вызвало бы столько споров, недоверия и даже кривотолков как эффективность малых доз гомеопатических препаратов, применяемых для лечения больных. Открытое в последние годы свойство воды кодировать, запоминать и передавать информацию (информационно-волновой эффект) свидетельствует о правомочности применения гомеопатических препаратов, для приготовления которых используется вода в разведениях (делениях) лекарственного вещества. В настоящее время большинство врачей-гомеопатов использует средние или низкие деления.

Одним из положительных аспектов гомеопатии является индивидуальный подход к лечению больного с учетом его конституции, особенностей труда, быта, условий питания, влияния окружающей среды. Основопологающий принцип медицины — лечить не болезнь, а больного находит воплощение и в гомеопатических канонах.

Положительный момент гомеопатии — минимальное количество побочных реакций при назначении гомеотерапевтических лекарств как следствие применения препаратов в минимальных дозах.



Особенность гомеопатии — возможность коррекции функций нервной системы, обмена веществ. Высока эффективность гомеопатии и при хронических заболеваниях, что особенно важно в настоящее время.

Для современной медицины одним из актуальных и сложных вопросов является положение о совместимости гомеопатических и фармакологических препаратов. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что возможно совместное применение тех и других препаратов. Некоторые зарубежные фирмы выпускают патентованные лекарства такого типа.

Таким образом, гомеопатия является важным методом воздействия на организм человека, имеющим свои положительные и отрицательные аспекты. В гомеопатии много оригинального и эффективного, и поэтому совместными усилиями ученых и практиков следует и далее извлекать рациональное зерно из этого метода, аргументированно подтверждать или отрицать теоретические положения и практические рекомендации гомеотерапии.

Так как гомеопатические препараты не запрещены к применению в спорте, они могут и должны выступать как альтернатива анаболическим стероидам и другим препаратам допинговой структуры.

В состав гомеопатических анаболических комплексов могут входить следующие препараты.

- Средства, стимулирующие синтез белка — агнус кастус, каладиум.
- Стабилизатор обменных процессов в мышечной ткани, регулятор трофики мышц — арника.
- Средства, замедляющие переход мышечной ткани в соединительную — аурум йод и др.
- Препарат, замедляющий переход мышечной ткани в жировую — курдлипид.
- Дренажные средства, стимулирующие выведение из организма продуктов белкового обмена, тормозящих синтез белка — ацидум бензоикум, аммониум бензоикум, ацидум оксаликум, ацидум фосфорикум, берберис, ликоподиум, солидаго, аспарагус, колхикум и др.

Примеры гомеопатических анаболических комплексов (можно выбрать любой по своему усмотрению или, что конечно предпочтительнее, по совету гомеопата).

#### Базовый комплекс

1. Аурум йодатум 6 — 3 крупинки 1 раз в день вечером за 30 мин до чистки зубов.
2. Агнус кастус 3 — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до обеда.

3. Арника 3 (3х, 6) — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до завтрака.

4. Курдлипид 6 — 3 крупинки 1 раз в день через 2 ч после обеда.

5. Ацидум бензоикум 3 (6) — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до ужина.

#### Варианты комплексов

(за основу которых взят базовый, но один или несколько препаратов заменены аналогами)

1. Аурум йодатум 6.
2. Агнус кастус 3.
3. Арника 3 (3х, 6).
4. Курдлипид 6.
5. Берберис 3х — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до ужина. От предыдущего комплекса отличается 5-й позицией.

1. Аурум йодатум 6.
2. Агнус кастус 3.
3. Арника 3 (3х, 6).
4. Курдлипид 6.
5. Ликоподиум 6 — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до ужина. (От базового комплекса отличается 5-й позицией.)

1. Аурум йодатум 6.
  2. Каладиум 3 — 3 крупинки 1 раз в день за 30 мин до обеда.
  3. Арника 3 (3х, 6).
  4. Курдлипид 6.
  5. Берберис 3х.
- (Отличие от базового комплекса — 2-я и 5-я позиции.)

1. Аурум йодатум 6.
2. Каладиум 3.
3. Арника 3 (3х, 6).
4. Курдлипид 6.
5. Ацидум бензоикум 3 (6).

1. Аурум йодатум 6.
2. Каладиум 3.
3. Арника 3 (3х, 6).
4. Курдлипид 6.
5. Ликоподиум 6.

Особенности приема: крупинки рассасывать, не запивая. Зубы вечером нужно чистить без зубной пасты или зубного порошка (водой и щеткой).

Гомеопатические препараты рекомендуется не принимать один день в неделю, свободный от



тренировок или соревнований. Курс приема гомеопатических комплексов составляет 3 мес, затем делается перерыв на 1 мес, после четырех таких курсов — перерыв 3 мес, далее цикл повторяется.

Гомеопатические комплексы эффективны только при длительном использовании.

Если спортсмен принимает гомеопатическое средство, а оно входит и в анаболический комплекс, его исключают из анаболического комплекса. (Исключением из этого правила являются дренажные средства.)

Гомеопатия может быть использована теми, кто имеет предубеждение против химических средств, не переносит стероидные или иные анаболики или предпочитает лечиться гомеопатическими препаратами.

Гомеопатия имеет стойких противников среди атлетов, которым нужен немедленный результат в виде “горы” мышц. У них даже есть соответствующая формулировка — “при гомеопатии и результат гомеопатический”. Такие люди просто не умеют ждать. Но тот, у кого достаточно терпения, как правило, может быть вознагражден следующими положительными моментами применения гомеопатических анаболических комплексов:

- постоянный рост мышц до оптимального физиологического предела,
- не являются допингом,
- малые дозы,
- отсутствие побочных эффектов, характерных для традиционной фармакологии,
- яркая индивидуализация при подборе препарата.

#### Формы выпуска препаратов

Methyluracilum — таблетки по 0,5 г; суппозитории ректальные 0,5 г; 10 %-я мазь

Riboxinum — таблетки по 0,2; 0,4 г; ампулы по 5 и 10 мл 2 %-го раствора

Kalii orotas — таблетки по 0,2 г

Magnerot — таблетки по 0,5 г

Phosphadenum — таблетки по 0,025; 0,05 г; 2 %-й раствор для инъекций

Cholini chloridum — порошок; ампулы по 2 мл 20 %-го раствора (для капельных вливаний готовят 1 %-й раствор)

Apilacum — таблетки сублингвальные по 0,01 г; 3 %-я мазь в тубах по 50,0 г; глазные пленки по 0,002 г

Bemithylum — таблетки по 0,125; 0,25; 0,5 г

Ecdistenum — таблетки по 0,005 г

## НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Метаболические препараты занимают сегодня значительное место в спортивной медицине. Большинство из них являются малотоксичными соединениями, что позволяет проводить фармакологическое воздействие, варьируя дозы в широком диапазоне и обеспечивая обычно одновременное влияние на различные системы организма (многие препараты этой группы подробно представлены в соответствующих разделах).

Единой классификации метаболических препаратов до настоящего времени нет. Наиболее приемлемой на сегодня является представленная классификация И. С. Чекмана и Н. А. Горчаковой (цит. по Галенко-Ярошевскому, 2005).

### 1. Субстраты энергетического обмена

1.1. Макроэргические соединения: АТФ, АТФ-ЛОНГ, АДФ, АМФ (фосфаден), аденозин, гуанозин, инозин (рибоксин), креатинфосфат (неотон) и др.

1.2. Метаболиты гликолиза и пентозофосфатного цикла: глицеральдегид-3-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат, гексозофосфат, фосфоенолпируват и др.

1.3. Субстраты цикла трикарбоновых кислот: янтарная кислота и ее производные (натрия сукцинат, калия сукцинат, мексидол), яблочная кислота и ее производные (калия малат, натрия малат),  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, фумаровая кислота.

2. Коферменты энергетического обмена: никотинамид, никотинамиддинуклеотид, никотинамиддинуклеотидфосфат.

3. Компоненты дыхательной цепи: рибофлавин, никотинамид, никотинамиддинуклеотид, цитохром С, убихинон.

4. Субстраты и модуляторы липидного обмена

4.1. Субстраты обмена липидов: фосфолипиды (эссенциале), липин.

4.2. Модуляторы липидного обмена: карнитин, его препараты и производные (кардонат), милдронат, уфибрат).

4.3. Антиоксиданты: витамины с антиоксидантным действием, восстановленный глутатион и др.

5. Средства коррекции белкового обмена

5.1. Пуриновые и пиримидиновые основания и их производные: метилурацил, карбицил, кислоты фолиевая и оротовая, натрия нуклеинат.

5.2. Глютаминовая и аспарагиновая кислоты и их производные: аспаркам (панангин), маглюкорд, ацетилцистеин, таурин, тауфон, аргинин, глютаргин, цитрагенин.



5.3. Глицин.

5.4. Дипептидные препараты: карнозин и др.

5.5. Модуляторы NO-синтазы: N-нитро-L-аргинин, цитрааргинин и др.

5.6. ГАМК и ее производные: натрия оксипутират, ноотропил (пирацетам), аминалон, пикамилон, фенибут (ноофен) и др.

5.7. Другие аминокислоты: метионин, триптофан, лизин (лизина эсцинат) и др.

6. Синтетические препараты, регулирующие окислительно-восстановительные процессы в клетке: триметазидин (предуктал, тридуктан), пентоксифиллин (агапурин), триотриазолин и др.

Ученые вначале обратили внимание на возможность применения метаболических препаратов как регуляторов энергетического обмена в условиях сердечной недостаточности, ишемии миокарда, а также при различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией, а впоследствии — в практике подготовки спортсменов высокой квалификации.

Далее рассмотрены некоторые препараты метаболического типа действия, применяемые в практике подготовки спортсменов высокой квалификации и в лечении специфической спортивной патологии, которые не рассматривались в других разделах данной книги.

#### Макроэргические соединения

Универсальным источником энергии в клетке (в том числе и мышечной) является свободная энергия макроэргической фосфатной связи аденозинтрифосфата (АТФ), освобождаемая при гидролизе (распаде) АТФ до аденозинди- и аденозинмонофосфата (АДФ и АМФ) и неорганического фосфата. Однако содержащегося в мышцах АТФ достаточно для обеспечения работы в течение не более чем 0,5 с, поэтому при мышечной работе используется энергия АТФ, синтезируемая непосредственно во время работы с использованием энергии других содержащихся в клетке высокоэнергетических фосфатов (фосфагенов).

Фосфокреатин (ФК) как источник энергии для мышечного сокращения играет ведущую роль при работе в анаэробной алактатной зоне мощности, когда запасы его в мышечных клетках лимитируют продолжительность и интенсивность работы.

В качестве фармакологических средств коррекции работоспособности спортсменов из группы фосфагенов представляют интерес имеющиеся в настоящее время в аптечной сети препараты АТФ-ЛОНГ, неотон, фосфаден и адениловая кислота. Возможно применение креатинфосфата, су-

ществующего в виде биологической добавки (информация о нем представлена в соответствующем разделе).

АТФ — синонимы: атрифос (Венгрия), миотрифос (Польша), фосфобион (Румыния). Представляет собой препарат, получаемый из мышечной ткани животных. Для медицинского применения выпускается раствор натрия аденозинтрифосфата 1 %-й в ампулах для инъекций.

В организме экзогенно введенная АТФ разлагается с образованием аденозиндифосфата, неорганического фосфора и аденозина. Именно с наличием последнего связывают вазо- и кардиотропные свойства АТФ. Имеются также данные о стимуляции аденозином синтеза простагландинов с последующим вазодилатирующим действием, в частности, на коронарные сосуды. Возможность проникновения молекулы АТФ внутриклеточно исследователями отрицается.

Натриевую соль АТФ, которую вводят внутримышечно или внутривенно, применяют в основном в комплексной терапии мышечной дистрофии и атрофии, для купирования пароксизмов наджелудочковой тахикардии, в лечении периферических смешанных и центральных форм наследственной пигментной дегенерации сетчатки.

В настоящее время признан малоэффективным препаратом в спорте высших достижений, поэтому в практике подготовки спортсменов высокой квалификации не применяется.

АТФ-ЛОНГ. Несмотря на то что в условиях ишемии миокарда синтез АТФ снижается, а прямое введение АТФ должно было бы привести к увеличению энергетических запасов в клетке и последующему уменьшению проявлений ишемии, натриевая соль АТФ не оказывает значительного эффекта в связи с невозможностью поступления внутрь клетки. Поэтому возникла необходимость создания нового препарата, который существенно влиял бы на внутриклеточные метаболические процессы, в частности на энергетический потенциал. Создание такого препарата основывалось на учете следующих биохимических особенностей.

В организме АТФ является биологическим комплексобразующим реагентом, который проявляет свои основные метаболические и гемодинамические свойства в комплексе с магнием, поэтому в большинстве обменных реакций требуется не только АТФ как метаболический субстрат, но и магний как кофактор. Магний оказывает определяющее влияние на биологическую активность АТФ, препятствуя его разрушению путем ингибирования процессов дезаминирова-



ния и дефосфорилирования АТФ тканями. Для успешной коррекции нарушений, связанных с ишемией и повреждением клеток, требуется применение комплекса АТФ-магний. Применение АТФ совместно с  $Mg^{2+}$  оказывает многогранное действие на физиологические и биохимические процессы, протекающие в клетке. Этот комплекс в постишемический период повышает содержание внутриклеточного АТФ, уменьшает концентрацию молочной кислоты в тканях, улучшает электролитный обмен, нормализует мембранную проницаемость, увеличивает уровень кальция и магния в митохондриях, уменьшает внутриклеточный ацидоз.

АТФ-ЛОНГ — первый оригинальный отечественный препарат, являющийся сложнокоординационным соединением. По химической структуре он не имеет аналогов в мире и защищен патентами Украины и Российской Федерации. Препарат получен путем направленного синтеза таким образом, что входящие в его состав макроэргический фосфат, ион магния, аминокислота гистидин и ионы калия скоординированы так, что молекула легко встраивается в различные звенья метаболических процессов, имеет сродство к рецепторам мембран клеток. Именно этим определяется многостороннее фармакологическое действие АТФ-ЛОНГ.

В ходе доклинических и клинических исследований было показано, что препарат АТФ-ЛОНГ обладает такими фармакологическими эффектами:

- кардиопротекция в условиях ишемии;
- повышение энергетических ресурсов клеток миокарда;
- угнетение интенсивности пероксидного окисления липидов;
- повышение активности ионтранспортных систем,  $Na^+-K^+$ -АТФазы и  $Ca^{2+}$ -АТФазы, повышение кальций-связывающего потенциала мембраны, нормализация уровня калия и магния в сердечной мышце;
- улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, коронарного кровотока;
- оптимизация функционального состояния левого желудочка в условиях ишемии, снижение потребления миокардом кислорода;
- создание условий для восстановления синусового ритма у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, уменьшения числа эктопических комплексов (предсердные и желудочковые экстрасистолы).

АТФ-ЛОНГ можно применять как в острых клинических случаях, так и курсами для повышения функциональной активности миокарда.

При купировании острых состояний положительный эффект отмечается через 30—40 с после сублингвального приема 10—40 мг препарата, прием можно повторять 3—4 раза в сутки независимо от приема пищи.

Для лечения пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии внутримышечно вводят 1—2 мл препарата (из расчета 0,2—0,5 мг·кг<sup>-1</sup> массы тела взрослого) 1—2 раза в день или внутривенно капельно в дозе 1—5 мл (из расчета 0,05—0,1 мг·кг<sup>-1</sup>) под контролем артериального давления.

Применение АТФ-ЛОНГ показано при следующих заболеваниях и синдромах:

- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия;
- другие нарушения ритма (в составе комплексной терапии);
- ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия;
- постинфарктный и миокардитический кардиосклероз;
- вегетососудистая дистония по кардиальному типу;
- миокардиодистрофия;
- синдром хронической усталости;
- гиперурикемия.

Клиническая эффективность АТФ-ЛОНГ проявляется у больных при сублингвальном применении в дозе 20 мг 3 раза в день, начиная с 3—5-го дня регулярного приема. Установлено, что у больных, получавших АТФ-ЛОНГ, в отличие от больных, которым внутримышечно вводили натриевую соль АТФ, уменьшалось число эпизодов сердцебиения, перебоев в работе сердца в покое. Частота приступов стенокардии за сутки при приеме АТФ-ЛОНГ снижается в 2 раза, а натриевой соли АТФ — в 1,2 раза. При применении АТФ-ЛОНГ незначительно (на 7,5 %) уменьшается систолическое АД, что связывают с вазодилаторными свойствами аденозина, на 15,3 % увеличивается конечно-систолический индекс сократимости. После приема АТФ-ЛОНГ пациенты могут выполнять в 1,7 раза большую работу, чем больные, которым вводят натриевую соль АТФ.

В отличие от АТФ, АТФ-ЛОНГ оказался также высокоэффективным в практике подготовки спортсменов высокой квалификации. (Применение АТФ-ЛОНГ в практике спортивной подготовки см. "Кардиопротекторы".)



**Неотон** — препарат фосфокреатина (Италия). Стремление повысить эффективность восстановления энергетических ресурсов в миокарде привело к созданию еще одного препарата, содержащего макроэргические соединения — фосфокреатина (ФК). Неотон выпускается во флаконах с содержанием 200, 500, 1000, 2000 и 5000 мг ФК, вводится внутривенно.

**Фармакокинетика.** После однократной внутривенной инфузии происходит быстрое дозозависимое увеличение содержания ФК в крови до максимального уровня в течение 1—5 мин. Процесс выведения из организма ФК разделяется на две фазы: первая, быстрая, характеризуется временем полувыведения ФК, составляющим 30—35 мин, продолжительность второй, медленной, фазы выведения, — несколько часов. Содержание ФК в моче начинает повышаться через 30 мин и достигает максимума через 60 мин после введения. Значительная часть введенного фосфокреатина захватывается разными органами. Анализ распределения экзогенного ФК в крови и других тканях свидетельствует, что это соединение специфически накапливается в скелетных мышцах, миокарде и мозгу — тканях, в которых внутриклеточный ФК играет функционально важную роль. Выведение ФК из тканей происходит медленно, чем и определяется продолжительность второй фазы выведения из организма.

**Фармакодинамика.** Неотон улучшает метаболизм миокарда и мышечной ткани, тормозит процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов, обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии. За счет улучшения микроциркуляции препарат уменьшает размер зоны некроза и ишемии. При ишемии и постишемической реперфузии вызывает антиаритмический эффект, что связано с уменьшением эктопической активности желудочков и сохранением физиологической функции клеток волокон Пуркинье.

Фосфокреатин является ключевым субстратом в системе транспорта макроэргов к местам их утилизации. В условиях гипоксии или ишемии сокращения мышц прекращаются в тот момент, когда практически полностью исчерпываются клеточные запасы ФК даже при сохранении около 90 % АТФ. Уменьшение концентрации ФК в клетке ниже критического уровня совпадает по времени с деструкцией мембраны и началом необратимых изменений в клетке, инициируется фосфолиплиз и пероксидное окисление липидов.

Хотя клеточные мембраны считаются непроницаемыми для полярных соединений, таких, как ФК, имеются экспериментальные доказательства возможности поступления его в клетку при некоторых физиологических и патологических состояниях.

Креатин и фосфокреатин участвуют в переносе энергии от митохондрий к местам ее утилизации, увеличивают энергетический потенциал и пул адениловых нуклеотидов в результате активации фосфорибозилпиррофосфатазы (ключевой фермент синтеза нуклеотидов) двумя путями: косвенно через увеличение уровня АТФ и непосредственно за счет устранения ингибирующего влияния на фермент АДФ.

Препарат уменьшает повреждающее действие ишемии на клеточную мембрану, ограничивает размеры зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда. Это влияние осуществляется путем стимуляции аденилатциклазного комплекса сарколеммы, регулирующего поступление ионов  $Ca^{2+}$  через медленные каналы узловых клеток без участия креатинфосфокиназы. Под действием ФК происходит изменение гормональной регуляции метаболизма, в основе которой лежит активация гипоталамо-надпочечниковой системы, стимуляция адаптивного синтеза протеинов, изменение ионного состава внутренней среды организма и других реакций, что ведет к повышению устойчивости организма к гипоксии.

Установлено, что ФК, присутствующий в кардиоплегических растворах в оптимальной концентрации, существенно улучшает защиту ишемизированного сердца путем поддержания его функции, структурной целостности и постишемического антиаритмического действия.

Механизмы биохимических эффектов фосфокреатина многообразны:

- ингибирование агрегации тромбоцитов путем удаления АДФ в ходе внеклеточной креатинкиназной реакции;
- проникновение некоторого количества ФК внутрь клеток и его участие в системе транспорта энергии путем поддержания высоких локальных концентраций АТФ;
- замедление деградации аденилнуклеотидов на уровне 5'-нуклеотидазной реакции, протекающей в сарколеммальной мембране кардиомиоцитов;
- ингибирование накопления лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде и обеспечение сохранности структуры сарколеммы миокардиоцитов;



- перевод мембраны клетки в более упорядоченное состояние в результате электростатического взаимодействия между молекулой препарата и фосфолипидами в присутствии ионов кальция.

Ввиду того что заряженные фосфолипиды расположены по обе стороны сарколеммы, экзогенный и эндогенный фосфокреатин могут быть в равной степени важны для ее стабильности. Быстрое истощение клеточного фосфокреатина в период ишемии может быть одним из факторов дестабилизации мембраны и увеличения скорости ее разрушения. Экзогенный фосфокреатин может стабилизировать мембрану после присоединения к ее внешней поверхности без проникновения в клетки.

В эксперименте в условиях гипоксии и сердечной недостаточности введение фосфокреатина сопровождается ингибированием процессов пероксидного окисления липидов, уменьшением органических повреждений клеточных мембран, вызванных гипоксией и стрессом.

**Показания к применению:** острый инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность; интраоперационная ишемия миокарда; интраоперационная ишемия конечностей; острое нарушение мозгового кровообращения; в неврологии — для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Положительное воздействие на метаболизм миокарда и микроциркуляцию позволяет использовать неотон в спортивной медицине для профилактики развития синдрома физического перенапряжения и улучшения адаптации к экстремальным физическим нагрузкам, т. е. препарат эффективен в качестве посттренировочного восстановителя (гребец, бегун, пловец международного уровня могут стартовать 1 раз в несколько дней с хорошей результативностью, а при применении неотона — каждый день). Показана эффективность неотона и у хоккеистов. Применение препарата перед соревнованиями уменьшает выраженность ацидоза, но не способствует повышению результата.

**Режим дозирования:** при остром инфаркте миокарда в первые сутки вводят 2—4 г внутривенно струйно с последующей капельной инфузией 8—16 г в 200 мл 5 %-го раствора глюкозы в течение 2 ч. На вторые сутки назначают по 2—4 г внутривенно капельно 2 раза в сутки, на третьи сутки — по 2 г внутривенно капельно 2 раза в сутки. При необходимости курс инфузий препарата по 2 г 2 раза в сутки можно проводить в течение 6 дней. В случаях хронической сердечной недостаточности вводят внутривенно капельно по 1—2 г 2 раза в сутки в течение 10—14 дней. При

интраоперационной ишемии миокарда препарат вводят в составе обычного кардиоплегического раствора в количестве 3 г на 1 л. Неотон добавляют в состав раствора непосредственно перед введением. Рекомендуется проведение курса инфузий препарата по 2 г 2 раза в сутки в течение 3—5 дней, предшествующих хирургическому вмешательству, и 1—2 дня после операции. При возможности развития интраоперационной ишемии конечностей рекомендуется внутривенно струйно ввести 2—4 г препарата до операции с последующей инфузией 8—10 г в 5 %-м растворе глюкозы в течение операции и периода реперфузии. При применении препарата в спортивной медицине его суточная доза составляет 5—10 г.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату. Данные о безопасности и эффективности применения неотона в периоды беременности и грудного вскармливания отсутствуют.

**Побочные эффекты:** при применении по показаниям в рекомендованных дозах побочное действие не выявлено.

Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента проявления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Неотон не применяют для экстренной коррекции нарушений деятельности сердца.

**Передозировка:** в настоящее время о случаях передозировки неотона не сообщалось.

**Лекарственное взаимодействие:** при применении в составе комплексной терапии неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств, а также препаратов, оказывающих положительное влияние на инотропную функцию миокарда.

В настоящее время эффективность неотона в спортивной медицине является бесспорной и доказанной. В частности, он включен в перечень обязательных препаратов, которые будут использоваться в процессе подготовки российских спортсменов к Олимпийским играм.

**Кислота адениловая (синоним: МАП — мышечно-адениловый препарат) —** препарат, получаемый из пивных дрожжей и содержащий смесь аденозинмонофосфорной, фруктозодифосфорной и других биологически активных кислот. Выпускают во флаконах по 100 мл, принимают внутрь по 1 ст. ложке 2—3 раза в день.

**Фосфаден (синонимы: АМФ, аденил, аденозинмонофосфат) регулирует окислительно-восстановительные процессы, обладает сосудо-**



расширяющим действием, участвует в биосинтезе порфиринов. Выпускается в виде таблеток по 0,025 и 0,05 г и 2 %-го раствора для инъекций. Суточная доза составляет до 0,15 г внутрь и до 0,12 г внутримышечно, продолжительность приема 2—4 нед.

Все указанные препараты, способствующие увеличению количества энергонасыщенных соединений в организме, наиболее эффективны при работе в анаэробной алактатной зоне мощности, и их применение в целях коррекции физической работоспособности показано во время соревнований и на тех этапах учебно-тренировочного процесса, где предлагается развитие скоростной выносливости и работа в анаэробном режиме. Но без этих препаратов трудно работать и в аэробной зоне.

**Езафосфина** — препарат D-фруктозо-1,6-дифосфата производства BIOMEDICA FOSCAMA Industria Chimica-Farmaceutica S.p.a. (Италия), который сегодня широко применяется в практике подготовки спортсменов высокой квалификации. Механизм его действия изучен недостаточно; D-фруктозо-1,6-дифосфат является промежуточным продуктом окисления углеводов, т. е. это — предшественник АТФ. Естественно, увеличение пула АТФ приводит к ускоренному восстановлению утраченных в процессе тренировки энергетических ресурсов организма. В ходе подготовки спортсменов высокого класса, в особенности специализирующихся в скоростно-силовых видах спорта, езафосфина зарекомендовала себя с наилучшей стороны и является сегодня одним из самых прогрессивных и широко применяемых в спортивной подготовке лекарственных средств.

Как и для большинства других метаболитных препаратов, для езафосфины характерна низкая токсичность:  $DL_{50}$  препарата для мышей при подкожном введении составляет 6526 (6020—7070) мг·кг<sup>-1</sup>, а при внутривенном — 874 (837—913) мг·кг<sup>-1</sup>; для крыс — 4107 (3731—4521) и 1160 (1093—1230) мг·кг<sup>-1</sup> при подкожном и внутривенном введении соответственно. Исследования подострой токсичности, проведенные на собаках и кроликах, показали, что после внутривенного введения препарата в дозах 100 или 200 мг·кг<sup>-1</sup> в течение 30 дней не было обнаружено патологических изменений функциональных показателей и морфологических параметров.

Исследованиями, проведенными на беременных крольчихах, установлено, что препарат в дозах 100 и 200 мг·кг<sup>-1</sup> при внутривенном введении не проявляет эмбрио- и фетотоксического дей-

ствия. При применении езафосфины женщинами в III триместре беременности не наблюдалось никаких отрицательных реакций.

**Фармакокинетика:** концентрация D-фруктозо-1,6-дифосфата в плазме крови, измеренная в течение 5 мин после вливания по 250 мг·кг<sup>-1</sup> вещества здоровым добровольцам, составляет 770 мг·л<sup>-1</sup>. Снижение концентрации лекарства в плазме наполовину варьируется от 10 до 15 мин, а через 80 мин после окончания введения препарат в плазме крови не определяется. Полное исчезновение из плазмы обеспечивается его поступлением в экстра-сосудистое пространство, а также гидролизом до неорганического фосфата и фруктозы.

**Фармакодинамика:** D-фруктозо-1,6-дифосфат участвует в промежуточном этапе гликолиза. Биохимические исследования *in vitro* и на животных показывают, что D-фруктозо-1,6-дифосфат в терапевтических дозах взаимодействует с клеточной мембраной эритроцитов, облегчает усвоение клетками плазматического калия и повышает в них содержание 2,3-дифосфоглицерата. D-фруктозо-1,6-дифосфат уменьшает гемолиз эритроцитов, подвергшихся механической травме, и подавляет активность нейтрофилов, подверженных химическим воздействиям и продуцирующих свободно-радикальные формы кислорода.

Установлено, что D-фруктозо-1,6-дифосфат благоприятно воздействует на метаболизм миокарда, в частности, в изолированном сердце кролика препятствует токсическому действию калия на сократимость предсердий. В клинических исследованиях установлено, что препарат ускоряет восстановление эффективной сердечной деятельности после длительной ишемической болезни. В опытах на мышцах показано уменьшение биохимических и электрокардиографических проявлений кардиотоксичности цитостатиков.

В модельных исследованиях на кроликах установлена способность езафосфины восстанавливать сердечную деятельность после остановки сердца, вызванной гипоксией. У собак препарат предотвращает снижение уровня АТФ и креатинфосфата при экспериментальной ишемии миокарда и ограничивает площадь некроза, спровоцированного острой коронарной окклюзией. Кроме того, исследования на крысах свидетельствуют, что D-фруктозо-1,6-дифосфат предотвращает морфофункциональные постишемические изменения почек.

Для езафосфины характерно мембранопротекторное действие, она увеличивает захват ионов калия эритроцитами и снижает его концентрацию



в плазме крови. Это приводит к увеличению соотношения между внутриклеточной и внеклеточной концентрацией ионов калия, а также соотношения внутри- и внеклеточного значения рН, что, в свою очередь, противодействует развитию ацидоза.

Езафосфина оказывает влияние на снабжение клеток кислородом. В экспериментах *in vitro* установлено, что препарат повышает уровень АТФ в эритроцитах крови человека и способствует увеличению транспорта кислорода за счет повышения содержания 2,3-ДФГ (последний, как известно, прямо влияет на уровень кислорода в эритроцитах).

Препарат проявляет воздействие на способность клеточных мембран к деформации, в частности, продемонстрировано улучшение реологических свойств крови, в том числе за счет повышения пластичности эритроцитов и улучшения сопротивляемости к гемолизу.

Езафосфина может выступать в качестве стимулятора реполяризации и глюкозного обмена и в клетках гладкой мускулатуры, в том числе в клетках миомерия, поскольку она поддерживает высокий внутриклеточный потенциал (высокое значение соотношения АТФ/АДФ). Способствует увеличению активности фосфофруктокиназы, внутриклеточного запаса богатых энергией фосфорных соединений и притоку в клетку ионов калия. В тучных клетках она предотвращает высвобождение гистамина.

Препарат вызывает восстановление никотинамидадениннуклеотида (НАД<sup>+</sup>), который является коферментом цитоплазматической и митохондриальной алкогольдегидрогеназ. Эти ферменты, в свою очередь, вызывают окисление этилового спирта до ацетальдегида и ацетата, что приводит к снижению его концентрации.

Клинические исследования подтвердили, что терапия езафосфиной быстро и эффективно увеличивает содержание 2,3-ДФГ в крови. Поскольку такая терапия приводит к быстрому повышению концентрации кислорода без увеличения нагрузки на сердце, препарат может быть показан к применению у пациентов, находящихся в критическом состоянии и требующих многочисленных трансфузий.

Повышение устойчивости эритроцитов к гемолизу позволяет использовать езафосфину для различных методов лечения пациентов с искусственным кровообращением.

Езафосфина нормализует вялые сокращения матки вследствие падения маточного тонуса, вызванного передозировкой стимуляторов, таких,

как окситоцин и ПГ2α. У женщин с отсутствием родовой деятельности, вызванной длительным применением окситоцина, препарат в значительной степени снижал время восстановления сократительной способности матки, вызывал ритмичные ее сокращения и правильное распространение сократительных волн, а также способствовал нормализации сокращения матки в послеродовый период.

Езафосфина положительно влияет на клетки миокарда. В экспериментах на животных было показано, что она заметно повышает концентрацию АТФ и креатинфосфата в ишемизированных и нормально перфузируемых участках ткани миокарда, за счет чего улучшает сердечную деятельность и уменьшает ишемию, а также улучшает сократительную функцию миокарда при хронической сердечной недостаточности. При стабильной стенокардии препарат повышает показатели выносливости и эффективность работы сердца при физических нагрузках. Езафосфина поддерживает насосную функцию сердца на более высоком уровне и обладает выраженным противофибрилляторным и антиаритмическим действием.

Клинические исследования свидетельствуют, что введение езафосфины пациентам с острым инфарктом миокарда приводит к улучшению гемодинамики, ограничению зон некроза миокарда, увеличению сердечного индекса и ударного объема крови, улучшению ЭКГ.

Препарат влияет и на ишемизированные ткани головного мозга: в дозе 250 мг·кг<sup>-1</sup> при внутривенном введении увеличивает как приток крови в мозг, так и локальный кровоток в теменной области коры головного мозга. В условиях глобальной преходящей ишемии мозга наблюдается тенденция к усилению цереброваскулярного эффекта препарата.

Езафосфина способствует развитию анаболических процессов у пациентов с катаболическими состояниями, переведенных на полное парентеральное питание, за счет снабжения тканей неорганическим фосфором и ускорения реакции гликолиза.

Исходя из механизма действия езафосфину можно также применять в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома. Под влиянием препарата купируется астеническая симптоматика, отмечается редукция психических нарушений, неврологических расстройств и купирование вегетативных расстройств, выражающихся в таких симптомах, как тахикардия и повышение артериального давления. Приведенные данные позволяют говорить о том, что езафосфина:



- взаимодействуя с клеточными мембранами, вызывает изменения биохимического состава клетки, облегчая поступление в клетку ионов калия и, как следствие, последующее увеличение поляризации клеточной мембраны;

- стимулирует процесс насыщения тканей кислородом за счет повышения выработки 2,3-ДФГ в эритроцитах и повышения уровня АТФ;

- повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу;

- улучшает обмен глюкозы по инсулин-независимому механизму;

- стимулирует фосфофруктокиназу и ускоряет синтез дифосфата фруктозы с увеличением аденильного пула;

- вызывает восстановление никотинамидадениннуклеотида (НАД+) и, как следствие, вызывает снижение концентрации этилового спирта.

**Показания к клиническому применению:** ишемия и острый инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии); гипофосфатемии (шоковое состояние, многократное переливание крови, хронический алкоголизм, продолжительное голодание, хроническая дыхательная недостаточность); при парентеральном питании; операции с использованием экстракорпорального кровообращения; нарушение периферического кровообращения по ишемическому типу; в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома.

Положительное воздействие на метаболизм миокарда, нервной ткани и микроциркуляцию позволяет использовать езафосфину в спортивной медицине для профилактики развития синдрома физического перенапряжения и улучшения адаптации к экстремальным физическим нагрузкам, т. е. препарат эффективен в качестве посттренировочного восстановителя.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату, гиперфосфатемия, почечная недостаточность.

**Побочные эффекты:** очень редко — аллергические реакции разной степени тяжести, вплоть до анафилактического шока. В случае внутривенного вливания со скоростью выше 10 мл в минуту могут отмечаться гиперемия кожных покровов, тахикардия и онемение конечностей. При попадании раствора препарата во внесосудистое пространство, прежде всего, в подкожно-жировую клетчатку, возможно появление легкой боли и местного раздражения.

Взаимодействие с другими препаратами: фармакологическое взаимодействие не установлено; не следует использовать препарат вместе с лекарства-

ми, нерастворимыми при pH 5,5 средствами или одновременно со щелочными растворами солей кальция.

**Форма выпуска:** Esafosfina 5 г — одна упаковка содержит флакон с 5 г D-фруктозо-1,6-дифосфата натриевой соли в виде лиофилизированного порошка, что соответствует 3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата; а также флакон с 10 мл стерильной апиrogenной воды в качестве растворителя.

**Форма выпуска:** Esafosfina 100/50 мл годного к употреблению раствора — одна упаковка содержит флакон 100/50 мл раствора D-фруктозо-1,6-дифосфата натриевой соли, готового к употреблению из расчета 7,5/3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата на 100/50 мл раствора.

**Способ применения:** растворить 5 г порошка в растворителе (50 мл) из флакона. Инъекцию проводить внутривенно из расчета 10 мл в 1 мин, (соответствует 1 г в минуту). Раствор, полученный из лиофилизированного порошка, остается стабильным в течение как минимум 24 ч при комнатной температуре.

**Способ применения езафосфины 100/50 мл годного к употреблению раствора:** инъекцию проводить внутривенно из расчета 10 мл в минуту.

Следует помнить, что раствор (как приготовленный, так и готовый к употреблению) должен быть использован в единственный прием, нельзя использовать возможный остаток.

Суточная доза препарата составляет 70—160 мг·кг<sup>-1</sup> лиофилизированного порошка, что соответствует 1—2 флакона в день езафосфины 5 г или 0,7—1,6 мл·кг<sup>-1</sup> готового к употреблению раствора, что соответствует 1 флакону в день езафосфины 100 мл. В случае лечения гипофосфатемии дозировка препарата должна определяться ее выраженностью в целях предотвращения развития гиперфосфатемии. При назначении более высоких дозировок общую суточную дозу следует разделять на два приема. Для детей дозировка препарата должна быть установлена с учетом массы тела. При применении препарата в спортивной медицине его суточная доза составляет 5—10 г.

**Особенности применения:** контролировать фосфатемия у пациентов с клиренсом креатинина, меньшим 50 мл·мин<sup>-1</sup>. В раннем детском возрасте препарат должен быть использован только в случае необходимости под строгим медицинским контролем. Раствор, готовый к употреблению: препарат содержит метабисульфит натрия, это вещество может провоцировать у чувствительных



пациентов, особенно у астматиков, реакции аллергического типа и тяжелые астматические приступы. Нельзя использовать раствор, если он не абсолютно прозрачен.

В настоящее время эффективность езафосфины, как и неотона, в спортивной медицине является бесспорной и доказанной.

**Глюкоза** — один из наиболее часто используемых для повышения работоспособности естественных субстратов. При физических нагрузках введенная в организм глюкоза активно окисляется в качестве источника энергии, предохраняя от расходования в течение определенного времени собственные запасы углеводов. Однократный прием глюкозы за некоторое время до нагрузки слабо влияет на работоспособность, более выраженного эффекта можно достичь при использовании ее непосредственно при физической деятельности, характеризующейся развитием гипогликемии. Глюкоза повышает антитоксическую функцию печени, что очень важно при физической нагрузке. Однако необходимо отметить, что при нагрузках высокой интенсивности прием глюкозы в большой дозе, особенно за 0,5—1 ч до нагрузки, может снизить работоспособность. Этот эффект связан, возможно, с подавлением глюконеогенеза как глюкозой, так и инсулином, выделяющимся в ответ на ее прием. Блокада глюконеогенеза должна приводить к нарушению утилизации активно продуцируемой при интенсивной физической нагрузке молочной кислоты и в результате — к снижению работоспособности. Следовательно, лишь оптимальное количество глюкозы в крови поддерживает работоспособность на должном уровне.

**ТАД-300 и ТАД-600** — препараты восстановленного глутатиона (GSH) — трипептида, содержащегося в цитоплазме. Глутатион выполняет несколько биохимических функций на клеточном уровне. Сульфидрильная группа цистеиновой составляющей глутатиона обладает высоконуклеофильным действием и поэтому представляет собой основную цель электрофильной реакции, в которую вступают некоторые ксенобиотики и их активные метаболиты. Результатом этой реакции является защита основных нуклеофильных структур и тем самым предупреждение токсического повреждения клеток.

Вступая в реакцию конъюгации с различными органическими окисленными метаболитами, глутатион образует с ними менее токсичные соединения, которые в дальнейшем могут быть легко метаболизированы и выведены из организма.

Уровень глутатиона в клетках может быть снижен вследствие неправильного питания, перенесенных заболеваний, злоупотребления лекарственными средствами и наркотическими веществами.

В организме животных и человека глутатион выполняет защитную функцию, он снижает токсичное воздействие таких веществ, как салициловая кислота, фосфорорганические соединения, противоопухолевые препараты, спирт этиловый, антибиотики пенициллинового ряда.

**Показания к применению:** как средство при интоксикации следующими веществами — спирт этиловый, фосфорорганические соединения, ацетаминофен, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты, психотропные средства (прежде всего, нейролептики и антидепрессанты); эффективен при профилактике или лечении поражений, вызванных радиоактивным облучением, применим в гепатопатии.

**Дозировка:** при состояниях средней тяжести 1—2 ампулы ТАД-300 вводить ежедневно внутривенно медленно или внутримышечно, при более тяжелых состояниях — 1—2 ампулы ТАД-600 ежедневно внутривенно медленно или внутримышечно.

Передозировка не описана.

**Побочные реакции:** возможно появление кожной сыпи, которая исчезает после прекращения приема препарата. Информация о несовместимости с другими препаратами отсутствует.

**Форма выпуска:** ТАД-300 — упаковка содержит 5 ампул по 0,323 г натриевой соли восстановленного лиофилизированного глутатиона и 5 ампул, содержащих по 3 мл растворителя; ТАД-600 — упаковка содержит 5 ампул по 0,646 г натриевой соли восстановленного лиофилизированного глутатиона и 5 ампул, содержащих по 4 мл растворителя.

**Натрия оксibuтират** — натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) является синтетическим аналогом природного метаболита, выявленного в ткани мозга. Оказывает седативное, ноотропное, наркозное, антигипоксическое действие. Слабый анагетик, активный миорелаксант. Основной точкой приложения препарата является тканевый метаболизм и, прежде всего, углеводный обмен (адреналин — антагонист, инсулин — синергист).

Натрия оксibuтират относится к препаратам с необычной судьбой. С момента его открытия минуло 40 лет, уже прошло более 10 лет, как умер его "крестный отец", французский исследователь



А. Лабори, но до сих пор клиническое применение натрия оксibuтирата официально разрешено лишь во Франции, в Италии и на постсоветском пространстве. В американской, британской и канадской научной медицинской периодике какие-либо сведения об исследовании или применении натрия оксibuтирата отсутствуют. В фундаментальном справочнике "Drugs in Anesthetic Practice", составленном известным американским анестезиологом Викарсом, представлена единственная краткая характеристика оксibuтирата: "К сожалению, этот отличный препарат недоступен для американских анестезиологов". В чем же причина такого информационного вакуума по этому препарату и его почти тотального международного бойкота?

Интересный факт: в 1990 г. американская ассоциация по пищевым продуктам и медикаментам (FDA) официально запретила продажу этого вещества в США, а в 2000 г. ужесточила этот запрет. Но не продажу в аптечной сети, где его никогда и не продавали, а в кафе, "забегаловках" и киосках.

Однако, если предпринять контекстный поиск в Интернете (ключевые слова "Laborit H." или "GHB" (gamma-hydroxybutyrate, гамма-оксibuтират, ГОМК), 99 % упоминаний о GHB будут найдены на сайтах спортсменов и культуристов, многие из которых считают его "идеальным анаболиком", а также тусовщиков и эротоманов, признающих ГОМК одним из самых действенных и при этом безобидных психоэнергизаторов и афродизиаков. И это не случайно: ГОМК является одним из мощнейших из всех известных на сегодняшний день стимуляторов гипофиза.

Впервые эндогенная ГОМК была выделена в 1874 г. Методика ее синтеза была опубликована в 1929 г. Это вещество не вызывало у исследователей особого интереса, пока французский ученый А. Лабори (1914—1995) не занялся изучением его биологической роли и не ввел его в клиническую практику в 1960 г. Имя А. Лабори достаточно редко упоминается в современной медицинской литературе. Между тем, каждое открытие этого человека, а их было немало, могло бы обессмертить имя любого профессионала. Перечислим хотя бы некоторые из них.

1. Открытие и изучение смеси "глюкоза — калий — инсулин" (поляризующей смеси) и первое применение ее при фибрилляции желудочков задолго до мексиканца Деметриоса Соди-Паллареса, который, кстати, ссылается в своих работах на Лабори как на автора идеи.

2. Теоретическое обоснование идеи применения аспартата калия и магния (современный панангин).

3. Открытие и первые клинические испытания хлорпромазина (аминазина) — первого нейролептика.

4. Открытие, исследование и первое клиническое применение оксibuтирата.

5. Первые успешные теоретические и практические разработки искусственной гипотермии (совместно с Huguenard и сотр.), которую называли гибернацией и рассматривали как один из перспективных путей выведения организма из критического состояния. В кастрированном виде гибернотерапия Лабори и Югенара ныне известна под названием "искусственная гипотермия".

6. Концепция нейролептаналгезии, воплощенная с его подачи на практике De Castro и Mundeleer.

7. Введение в анестезиологическую практику терминов "нейролептаналгезия" и "атараксия".

8. Прямые указания на потенциальные полезные свойства многих химических соединений, которые затем были реализованы в виде эффективных фармпрепаратов.

9. Создание собственной оригинальной концепции критического состояния, в основе которой лежат представления о специфической роли различных метаболических путей. Создание отдельной области знания, которую А. Лабори назвал "агрессология" и издание во Франции журнала "Agressologie". К сожалению, высочайший профессиональный уровень изложения сделал эту и другие концепции недоступными для разума практических врачей.

Знакомство с его работами убеждает, что этот человек видел суть медицины совсем не так, как она представляется нам сейчас. Он очень ясно понимал, что какими медиаторами ни возбуждались бы различные рецепторы, дело в большинстве случаев заканчивается той или иной переориентацией путей клеточного метаболизма, поскольку в основе любого физиологического акта лежат биохимические процессы. Его основной терапевтической идеей было воздействие на метаболические пути с помощью различных веществ, включающихся в метаболизм (глюкоза, левулеза, аспартат, гидрохинон, ГОМК, трис-буфер, янтарный полуальдегид и множество других соединений).

К сожалению, недоступность идей А. Лабори (оформленных зачастую биохимическими формулами и уравнениями) для разума врачей и большинства исследователей сыграла с автором злую



шутку. Наука попросту пошла по другому пути. К, Mg-аспарагинат, поляризующая смесь, оксибутират и нейролептаналгезия — вот, пожалуй, и все, что современная медицина сочла нужным отобрать для себя из богатейшего и разнообразного наследия этого человека, предав забвению его самого.

Однако вернемся к натрия оксибутирату. «Синтез и метаболическое исследование ГОМК относятся к понятиям, входящим в гипотезу об ориентации метаболических путей. Нам действительно казалось, что направление глюкозо-6-фосфата на гексозомонофосфатный путь вместо его использования на пути Эмбдена—Мейергофа должно явиться причиной угнетения и сна. Чтобы создать такую ориентацию, нам надо было окислить NADPH, и мы думали это осуществить, инициировав липогенез. Для этого нам нужен был исходный скелет длинных цепей жирных кислот, к которому, окисляя NADPH, присоединились бы  $C_2$  фрагменты...» — так излагает А. Лабори историю открытия ГОМК. Любопытно, что этот препарат относится к числу тех немногих, формула которых была сначала целенаправленно и безошибочно вычислена на бумаге, а затем последовал синтез. Уже через год, в 1961 г., А. Лабори располагал результатами 8000 случаев клинического применения этого препарата.

В 80-х годах XX в. препарат стал широко доступен в магазинах биоактивных пищевых добавок, где его продавали без рецепта, а приобретался он в основном культуристами в связи с его способностью стимулировать выделение СТГ. В последние годы натрия оксибутират стал популярен в качестве энергезирующего, восстанавливающего силы препарата, обеспечивающего приятное, приподнятое настроение (подобно алкоголю, но без похмелья), а также мощные просексуальные эффекты.

В течение 30 лет (до 1990 г.) все научные публикации о ГОМК сообщали только о многочисленных положительных физиологических эффектах препарата, а также об отсутствии долгосрочных отрицательных последствий его приема. В 1964 г. А. Лабори сообщил об его очень низкой токсичности как об одном из основных свойств ГОМК. В 1974 г. он же впервые описал весь метаболизм препарата и отметил полное отсутствие необходимости детоксикации организма после его приема. До 1989 г. эта точка зрения оставалась незыблемой, однако 8 ноября 1990 г. FDA запретила безрецептурную продажу этого препарата в США в связи с 57 сообщениями об

острых осложнениях, связанных с его применением. Эти так называемые осложнения на самом деле оказались обусловленными банальной передозировкой препарата, в результате которой, естественно, возникал глубокий медикаментозный сон, принимаемый окружающими за коматозное состояние.

В 1991 г. Чин и Креуцер, ученые из Калифорнийского управления здравоохранения, опубликовали сообщение о 10 случаях отравления ГОМК. Они предупредили о возможности злоупотребления препаратом и сообщили, что все опрошенные пациенты отмечали на фоне его приема приятное чувство «кайфа». Некоторые из них продолжали принимать препарат, потому что «с ним чувствовали себя хорошо», что было расценено авторами как потенциальная угроза общественному здоровью. Несмотря на суровый язык документа, в нем не содержится сведений о долгосрочных неблагоприятных эффектах или формировании физиологической зависимости.

В четырех из 10 случаев «отравления» доза была неизвестна, в следующих четырех имел место одновременный прием и других веществ (обычно алкоголя), два пациента страдали нелеченной эпилепсией. В связи с тем что алкоголь и другие депрессанты центральной нервной системы официально не рекомендуется сочетать с приемом ГОМК во внебольничных условиях и этот препарат противопоказан при эпилепсии, указанные случаи нельзя воспринимать всерьез. Проблема передозировки не возникает, если выполняются указания по приему препарата.

Несмотря на обеспокоенный тон, авторы подтверждают, что смертельных исходов не было и что прекращение приема препарата сопровождалось полным восстановлением функций без долгосрочных побочных эффектов. Они пришли к заключению, что прогноз при отравлении ГОМК вполне благоприятен.

Отсутствие пристрастия к ГОМК в связи с эйфорией, которую вызывает этот препарат, нуждается в оценке. Возможно, оксибутират способен при длительном частом приеме формировать психологическое привыкание к нему, к счастью, преодолимое. Даже упомянутые критики ГОМК Чин и Креуцер утверждают, что ни в одном исследовании не сообщается о долгосрочных побочных эффектах, формировании привыкания или зависимости.

Со времени запрета в США в 1990 г. ГОМК продолжает производиться в подпольных условиях и широко распространен на «черном рынке»,



где известен под названиями GHB, Liquid ecstasy, GBL, Blue Nitro, Female Viagra, Midnight Blue, RenewTrient, Reviarent, SomatoPro, Serenity, Enliven. В состав некоторых из указанных препаратов входят также специфические растительные компоненты.

Именно эти подпольные варианты препарата и породили проблему его токсичности. Дело в том, что промышленный растворитель бутиролактон и каустическая сода, применяемые для синтеза ГОМК, остаются в кустарном препарате в виде примесей. Эти вещества весьма токсичны и могут вызывать серьезное отравление. Фармацевтический же препарат ГОМК в химическом отношении совершенно безопасен.

Определенное распространение на рынке получили также некоторые метаболитические предшественники оксибутирата, например, BDO (1,4-butanediol), которые, попадая в организм, быстро превращаются в ГОМК и поэтому вполне заменяют основной препарат.

В некоторых европейских странах ГОМК продается по рецептам.

Так почему же ГОМК был запрещен?

Вероятно, в 1990 г., принимая запрет на продажу ГОМК, FDA руководствовалась совсем иными мотивами, нежели охрана общественного здоровья. Такой запрет является единственным средством федерального контроля за распространением продукта, не признанного FDA в качестве фармпрепарата. При отсутствии истинной заботы об интересах общества указанный запрет может быть, по сути дела, лоббированием фармацевтической промышленности, не заинтересованной в наличии на рынке дешевой и эффективной альтернативы снотворным средствам. Видимо, не случайно FDA в то же самое время запретила продажу и L-триптофана — диетической добавки, вызывающей безопасный и эффективный сон.

Настоящая же опасность состоит в том, что, как и в случаях с любыми другими веществами, нежелательные и опасные эффекты могут возникать при приеме избыточных доз ГОМК. Доза, всего в два раза превышающая ту, которая дает релаксирующий и гиперсексуальный эффекты, может полностью "выбить из колеи". В этом отношении ГОМК можно сравнить с алкоголем: если выпьешь в два раза больше своей нормы, вряд ли будешь чувствовать себя в два раза лучше. Поэтому безопасность препарата в первую очередь обеспечивается выполнением рекомендаций по его приему.

Основные свойства натрия оксибутирата:

- гипнотик метаболитического действия. Засыпание приятное, легкое. Сон очень полноценный, освежающий, придающий силы.
- ГОМК как в теоретическом, так и в практическом плане открывает новый способ достижения хирургического наркоза, который впервые осуществляется путем направления метаболизма клетки, а не нарушения его (Лабори, 1970, 1974);
- собственная анальгетическая активность низкая, но способен потенцировать действие анальгетиков, нейролептиков и других препаратов для наркоза;
- чрезвычайно низкая токсичность. Особенно это касается условий операционной и палаты интенсивной терапии, где проблема центральной миорелаксации и угнетения дыхательного центра сверхвысокими дозами легко решается профессиональными средствами обеспечения вентиляции и проходимости дыхательных путей. При внебольничном применении препарата критерии токсичности становятся более жесткими;
- эффективен при внутривенном, внутримышечном, ректальном и пероральном применении. Быстрое внутривенное введение может сопровождаться судорожными подергиваниями мускулатуры;
- в организме полностью включается в метаболизм, разлагаясь, в конечном итоге, до воды и углекислого газа. Незначительное количество выделяется с мочой;
- не вызывает привыкания и пристрастия даже при регулярном применении. Синдром похмелья отсутствует;
- выраженная крутизна кривой доза—эффект. Удвоение дозы может привести к четырехкратному возрастанию эффекта;
- в терапевтических дозах практически не угнетает дыхательный центр;
- обеспечивает умеренную центральную миорелаксацию;
- самый мощный из известных стимуляторов гипофиза. Однократный прием сопровождается, например, кратковременным (длительностью несколько часов) подъемом уровня СТГ в 10—15 раз (см. далее);
- самый мощный из известных препарат, снижающий уровень калия в плазме крови за счет перекачки его в клетки (реполяризация клеток);
- повышает порог фибрилляции сердца;
- анаболик прямого и опосредованного (через СТГ) действия. ГОМК может использоваться для парентерального питания, поскольку вызы-



вадет уменьшение распада белков. Необходимые для этого дозы — от 8 до 12 г·сут<sup>-1</sup> (Лабори, 1970, 1974). Последние три свойства делают ГОМК весьма полезным при острой почечной недостаточности (снижает уровень калия в плазме и уменьшает скорость нарастания азотемии). Анаболическое действие натрия оксibuтирата выражается в усилении синтетических процессов в организме и замедлении процессов катаболизма. В результате хронического введения натрия оксibuтирата существенно повышается содержание в крови СТГ, а также кортизола, значительно снижается содержание молочной кислоты. Под действием оксibuтирата происходит гипертрофия митохондрий и мышечных волокон, увеличивается количество гликогена в мышцах и печени;

- существенно снижает уровень холестерина в крови. Возможно, что самым важным применением ГОМК окажется лечение и предупреждение атероматоза (Лабори, 1970, 1974);

- обеспечивает адаптацию пациента к респиратору;

- значительно усиливает мезентериальный кровоток;

- мощный антигипоксикант, защищающий организм от кислородного голодания в разреженной атмосфере, при больших физических нагрузках, при тяжелых сосудистых заболеваниях и поражениях дыхательного аппарата. Антигипоксические свойства оксibuтирата связаны с его способностью активизировать бескислородное окисление энергетических субстратов и уменьшать потребность организма в кислороде. Кроме того, натрия оксibuтират сам способен расщепляться с образованием энергии, запасаемой в виде АТФ. Благодаря всем этим свойствам, натрия оксibuтират является на сегодняшний день самым эффективным средством для развития выносливости;

- радиопротектор;

- способствует развитию гипотермии;

- обладает выраженным адаптивным и антистрессовым действием, является мощным средством для неспецифической адаптации ко всем экстремальным воздействиям.

Некоторые из перечисленных свойств (а также и другие, о которых речь впереди) послужили причиной того, что этот препарат стали широко использовать в качестве диетической добавки, и именно в таком качестве его можно было купить без рецепта в киосках и аптекарских магазинах в странах Западной Европы и Америки.

Кстати, именно как о препарате для специфического парентерального питания при критиче-

ских состояниях А. Лабори еще в 1965 г. вскользь упоминал о ГОМК, но мысль эту так и не развил. Эта идея связана с представлениями о метаболическом пути Варбурга—Диксона (пентозном шунте), который активизируется оксibuтиратом, как о пути синтеза, репарации, реполяризации.

Многие интересные идеи А. Лабори оказались нереализованными. В странах бывшего СССР натрия оксibuтират так и остался исключительно "препаратом для наркоза"; на родине, во Франции, он используется преимущественно в психоневрологии, а в остальном мире — в целях, весьма далеких от медицинских, не являясь при этом особо преследуемым властями.

Этот препарат является компонентом метаболизма млекопитающих. Его можно обнаружить в любой клетке человеческого тела, где он играет роль нутриента (питательного продукта). В головном мозге наибольшие концентрации ГОМК обнаружены в гипоталамусе и в базальных ганглиях, в больших концентрациях он также присутствует в почках, сердце, скелетных мышцах. Считается нейротрансмиттером, хотя не вполне удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к этому классу веществ. Является предшественником гамма-аминомасляной кислоты, но непосредственно на ее рецепторы не воздействует.

Известно, что А. Лабори (1970, 1974) обнаружил, что ГОМК свойственен ряд эффектов, не характерных для ГАМК. В течение многих лет проводились интенсивные исследования ГОМК. В Европе этот препарат активно используется как общий анестетик, при нарколепсии (дневной сонливости), в родовспоможении (усиливает схватки, способствует расширению шейки), для лечения алкоголизма и абстинентного синдрома, а также других целей.

Этот препарат временно угнетает выделение дофамина клетками головного мозга, что может приводить к увеличению запасов дофамина и последующему усиленному выбросу этого вещества, когда действие ГОМК проходит. Этим может объясняться феномен ночного пробуждения, типичный для больших доз ГОМК, а также отличное самочувствие, беззаботность и возбужденность на следующий день после приема.

В одном методологически корректном исследовании японскими специалистами было обнаружено 9- и 16-кратное увеличение концентрации СТГ в сыворотке у шести здоровых мужчин в возрасте 25—40 лет через 30 и 60 мин соответственно после внутривенного введения ГОМК в количестве



2,5 г. Через 120 мин после инъекции уровень СТГ оставался повышенным в 7 раз по сравнению с исходным. Механизм эффекта до сих пор не изучен. Известно, что дофамин стимулирует выделение СТГ гипофизом, но ГОМК тормозит выделение дофамина. Это позволяет предположить, что влияние ГОМК на уровень СТГ опосредуется через какие-то иные механизмы.

Уровень пролактина в сыворотке возрастает в 5 раз от исходного значения в среднем через 60 мин после приема препарата. В отличие от СТГ, этот эффект полностью опосредуется через торможение выделения дофамина, как и эффекты нейролептиков. Хотя пролактин в некоторых отношениях является антагонистом СТГ, 16-кратное возрастание уровня последнего преодолевает это противодействие.

Препарат вызывает отчетливую релаксацию скелетной мускулатуры. Во Франции и Италии он применяется в акушерстве. Способствует расширению шейки матки, снижает беспокойство, увеличивает силу и частоту сокращений матки, повышает чувствительность миометрия к окситоцину. Он не угнетает дыхание у новорожденных и даже оказывает антигипоксический эффект, особенно при обвитии пуповиной.

В организме ГОМК полностью метаболизируется до воды и углекислого газа, не оставляя после себя токсичных метаболитов. Метаболизм настолько эффективен, что через 4–5 ч после инъекции препарат уже не обнаруживается в крови и может быть выявлен только в моче.

Натрия оксibuтират активизирует метаболический путь, известный как пентозный шунт, который играет огромную роль в процессах синтеза белков. Активизация этого пути дает также протеинсберегающий эффект, тормозя распад белков организма. Эти свойства препарата, наряду со стимуляцией выброса СТГ, лежат в основе феномена наращивания мышечной массы и уменьшения запасов жиров, используемого культуристами и тяжелоатлетами. Диета при этом должна быть обогащена калием.

Большие (анестетические) дозы ГОМК вызывают некоторое повышение уровня сахара в крови и значительное понижение уровня холестерина. Дыхание становится более редким, но глубоким. Артериальное давление может несколько понизиться или повыситься либо остаться на прежнем уровне. Возможно появление умеренной брадикардии.

Когда-то ГОМК называли почти идеальным снотворным. В средних дозах он вызывает релак-

сацию и успокоение, которые создают отличные условия для естественного засыпания, а в больших является снотворным.

Недостатком многих снотворных является нарушение структуры цикла сна, что препятствует полноценному восстановлению сил. Пожалуй, самое выдающееся свойство сна, индуцированного ГОМК, это его полная идентичность естественному сну. Сохраняется способность реагировать на болевые стимулы. Это ограничивает ценность ГОМК в операционной. Во время сна, вызванного ГОМК, возрастает уровень СТГ в крови. Также, в отличие от действия прочих снотворных, ГОМК не уменьшает потребность организма в кислороде.

Основной недостаток оксibuтирата как снотворного — короткая продолжительность действия, обычно составляющая около 3 ч. На фоне действия препарата сон оказывается глубоким и полноценным, но после прохождения действия препарата возможно преждевременное пробуждение, причем этот феномен становится более отчетливым при увеличении дозы. Некоторые предотвращают этот эффект, применяя малые дозы, другие — используют его, чтобы, проснувшись, поработать ночью, а затем, возможно, принять следующую дозу и вновь заснуть. Следует заметить, что снотворный эффект развивается не у всех людей.

Натрия оксibuтират относится к эффективным средствам лечения алкоголизма. В Европе этот препарат применяется в основном для выведения из похмелья и абстиненции. Для лечения алкогольной абстиненции его назначают в дозе 0,15 г 3 раза в день. В серьезном научном исследовании (двойной слепой метод, плацебо-контроль) почти все симптомы абстиненции у алкоголиков исчезали в течение 2–7 ч после приема ГОМК, единственным побочным действием являлось легкое головокружение. Симптомы острой отмены алкоголя (тремор, судороги, гиперактузия) эффективно блокируются оксibuтиратом. Прием ГОМК уменьшает тягу к алкоголю.

Фармакокинетические параметры натрия оксibuтирата:

- начало действия — через 10–20 мин после перорального приема;
- длительность действия 1–3 ч;
- последствие (остаточные эффекты) 2–4 ч;
- пиковая концентрация в плазме — через 20–60 мин после перорального приема;
- клиренс  $14 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;
- $T_{1/2}$ : 20 мин.



Интересна зависимость доза—эффект для натрия оксибутирата. Действие препарата в низких дозах (0,5—1,5 г) подобно эффекту легкого алкогольного опьянения: легкая расслабленность, повышенная общительность, снижение точности движений, легкое головокружение. Разумеется, вождение автомобиля или работа с опасными механизмами в таком состоянии не рекомендуется. В средних дозах (1,0—2,5 г) ГОМК вызывает усиление релаксации, появляется неустойчивость психики. Некоторые отмечают повышенную чувствительность к музыке, тягу к танцам. Улучшается настроение. Появляются некоторая сбивчивость речи, неадекватность, дурашливость. Иногда возникает тошнота. Во многих случаях отмечается гиперсексуальность: повышенная чувствительность к прикосновениям, у мужчин — усиление эрекции и оргазма. Высокие дозы (2,0—3,5 г) вызывают сон, при сохраненном сознании — нарушение равновесия, слабость, разбитость. Дозы 3,0—5,0 г вызывают глубокий сон. Передозировка возникает очень легко. Например, дополнительная четверть грамма — и эйфория сменяется чувством тошноты и рвотой. Эта проблема является, пожалуй, основной при внебольничном применении препарата. При сочетании ГОМК с другими психотропными препаратами ситуация может стать неуправляемой. Например, сочетание ГОМК + алкоголь вызывает рвоту и потерю сознания. Доза, превышающая 5,0 г, вызывает медикаментозную кому. Следует помнить, что действие препарата усиливается при приеме натощак и что чувствительность к нему весьма индивидуальна.

Ощущения, которые вызывает ГОМК, чаще всего приятны. Большинство людей сообщают, что ГОМК вызывает приятное чувство расслабления и спокойствия. Часто возникают безмятежность, чувственность, мягкая эйфория, говорливость. Беспокойство и напряженность растворяются, превращаясь в чувство эмоционального тепла, благополучия и расслабленности. На следующее утро не возникает эффект похмелья, столь характерный для алкоголя и некоторых транквилизаторов. Наоборот, многие сообщают о приливе свежести, энергии. Эффекты ГОМК проявляются обычно через 5—12 мин после перорального приема и длятся не более 1,5—3 ч, хотя их можно продлевать повторными дозами. Действие ГОМК очень сильно зависит от дозы. Даже незначительное увеличение дозы приводит к резкому усилению эффектов и появлению смешливости, глуповатости и болтливости, а иногда и головокружения. Более существенное превышение дозы вызывает сон.

Интересны и сексуальные эффекты ГОМК. В частности, А. Лабори (1974) писал: “И наконец, следует упомянуть о таком действии ГОМК, которое позволяет определить его как “афродизиак”. Это относится к его действию только на человека, в экспериментах же на животных нам его подтвердить не удалось. Результаты широко распространенного перорального приема препарата не оставляют сомнений в этом его свойстве”.

Описано несколько просексуальных эффектов ГОМК:

- растормаживание;
- повышение тактильной чувствительности;
- повышение способности мужчин к эрекции;
- увеличение интенсивности и продолжительности оргазма у мужчин и женщин.

Возможно, основным просексуальным свойством ГОМК является именно растормаживание. Некоторые лица, применявшие препарат, полагают, что остальные эффекты являются вторичными по отношению к первому. Многие отмечают, что растормаживание бывает особенно выражено у женщин, которые нередко сообщают, что на фоне ГОМК оргазмы становятся более продолжительными и интенсивными, но возникают с некоторой задержкой, особенно при приеме повышенных доз. Как и в отношении других эффектов, влияние ГОМК на оргазм очень сильно зависит от дозы.

В медицине натрия оксибутират используется как успокаивающее, противосудорожное, наркотическое средство, а также в качестве снотворного. В реанимационной практике оксибутират широко применяется как средство, повышающее неспецифическую адаптацию и выживаемость тяжелых больных. Внутрь для курсового применения ГОМК назначают по 0,75—1,5 г 3 раза в день, в качестве снотворного — до 2 г на прием. При тяжелых гипоксических состояниях его вводят внутривенно в дозе 100 мг·кг<sup>-1</sup>, для получения вводного наркоза — до 120 мг·кг<sup>-1</sup>. Как побочное действие препарата можно отметить снижение уровня калия в крови, что делает необходимым соответствующую коррекцию диеты и в некоторых случаях — прием солей калия.

Из всех фармакологических свойств ГОМК (и соответственно натрия оксибутирата) нас больше всего интересует его влияние на спортивную работоспособность. Широко известно, что культуристы и тяжелоатлеты уже давно используют ГОМК в качестве диетической добавки для повышения уровня СТГ. Некоторые отмечают также увеличение физической выносливости на фоне



действия оксibuтирата. Сообщают о резком повышении аппетита, что также способствует целям спортсменов. Многие культуристы используют ГОМК в дополнение к стероидным циклам. Применяется также в стрельбе и некоторых других видах спорта.

**Триметазидин (предуктал).** В течение последних 20 лет утвердился новый подход к поиску препаратов метаболического типа действия. В практическую медицину вошли препараты синтетического происхождения, имеющие в своей структуре гетероциклические соединения, наиболее часто встречающиеся в тканях организма. В настоящее время одним из наиболее широко применяемых метаболитных препаратов является триметазидин (предуктал, тридуктан) — производное имидазола, который обладает цитопротекторным действием на миокард и, согласно решению Европейской ассоциации кардиологов, признан одним из наиболее эффективных. Кардиопротекция при введении триметазидина осуществляется благодаря интенсификации обеспечения миокарда энергией, что достигается путем частичного ингибирования окисления жирных кислот вследствие угнетения активности 3-кетоацилКоА-тиолазы и переключения метаболизма миокарда на окисление глюкозы. Это предотвращает развитие внутриклеточного ацидоза и перегрузки кальцием, обеспечивает поддержание продукции АТФ и сохранение сократительной функции. Препарат улучшает функционирование миокарда, восстанавливает работу ионных насосов. Мембранопротекция в определенной степени обусловлена увеличением фосфолипидов благодаря изменению утилизации жирных кислот, что обеспечивает устойчивость клетки к повреждениям при ишемии-реперфузии.

Триметазидин способен восстанавливать систолическую и диастолическую функции миокарда у больных с постинфарктным ишемическим синдромом. Улучшение диастолической функции после лечения этим средством вызвано уменьшением общего количества ишемизированных сегментов, среди которых наибольшее значение имеют сегменты с гибернирующим миокардом, наиболее чувствительным к метаболической терапии. При отсутствии возможности выполнения хирургической реваскуляризации у больных с постинфарктным ишемическим синдромом и наличием систолической или диастолической дисфункции миокарда показана терапия триметазидином наряду с препаратами, влияющими на гемодинамические показатели.

Триметазидин назначают при ИБС (лечение и профилактика приступов стенокардии) по 20 мг 3 раза в день во время еды.

Недавно создана новая форма триметазидина — таблетки предуктал MR с модифицированным высвобождением активного вещества (35 мг), который применяют 2 раза в сутки. При этом увеличивается концентрация препарата и уменьшаются колебания его уровня в плазме крови по сравнению с традиционным трехкратным приемом триметазидина. Кроме того, этот препарат имеет более длительную фазу плато концентрации, т. е. его фармакокинетический профиль способен оптимизировать антиангинальную активность и кардиопротекцию.

При включении триметазидина в комплексную терапию стенокардии установлен его аддитивный эффект с основными антиангинальными препаратами. Так, было выявлено, что эффект совместного применения триметазидина с пропранололом и нифедипином достоверно выше у больных со стабильной стенокардией и сниженной чувствительностью к этим препаратам.

В результате трехмесячной терапии предукталом MR у больных со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой терапией гемодинамическими препаратами, более чем в 3 раза уменьшилось количество ангинозных приступов в неделю, у 38,6 % больных снизился функциональный класс стенокардии, достоверно улучшалось качество жизни больных. Добавление предуктала MR к проводимой терапии не привело к изменению дозировок  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция, частота применения нитратов снизилась более чем в 3 раза.

**Милдронат.** Хорошо выражены цитопротекторные свойства и у милдроната, хотя его нельзя считать эталонным цитопротектором, ибо значительное место в его механизме действия занимает изменение гемодинамических показателей. В условиях ишемии поступление кислорода в клетки ограничено и недостаточно для окисления жирных кислот. Вследствие этого в митохондриях накапливаются недоокисленные ацилированные формы жирных кислот (ацилкарнитин и ацилКоА), которые, с одной стороны, блокируют транспорт АТФ в цитозоль, а с другой, являясь детергентами, разрушают мембраны. Поэтому, блокируя биосинтез переносчика жирных кислот карнитина, милдронат сохраняет достаточный уровень АТФ, предупреждает нарушение процесса аэробного окисления глюкозы, способствует биосинтезу естественного ингибитора биосинтеза карнитина —



γ-бутиробетаина. Препарат также активизирует ферменты гексокиназу и пируватдегидрогеназу, нормализует тонус кровеносных сосудов, предупреждает развитие гипертрофии миокарда. Как и триметазидин, милдронат успешно включают в схемы лечения стенокардии и ишемической болезни сердца, в том числе при неотложной терапии. Препарат безопасен и отличается очень низкой токсичностью.

В некоторых исследованиях подтверждена высокая клиническая эффективность милдроната при нарушениях мозгового кровообращения, атеросклерозе сосудов нижних конечностей, был также зарегистрирован положительный эффект препарата при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Включение в состав комбинированной терапии тяжелой застойной ХСН милдроната в дозе 1 г·сут<sup>-1</sup> перорально в течение 30 дней положительно сказывается на клинико-гемодинамическом статусе больных и не вызывает побочных эффектов.

При сердечной недостаточности милдронат улучшает сократимость миокарда, при ИБС увеличивает толерантность к физической нагрузке, повышает физическую работоспособность, ослабляет физическое и психическое напряжение. При стабильной стенокардии препарат назначают внутрь по 250 мг 3 раза в сутки 3–4 дня, затем 2 раза в неделю в среднем 1–1,5 мес. При нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда вводят внутривенно струйно 500–1000 мг 1 раз в сутки, далее — как при стабильной стенокардии. При кардиалгии милдронат назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки.

**Тиотриазолин.** Из отечественных кардиопротекторов синтетического происхождения в клиническую практику все больше внедряется тиотриазолин, который обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противоишемическим, иммуномодулирующим действием, улучшает эффективность антиангинальных и антигипертензивных препаратов, является также классическим гепатопротектором. Результаты исследований показали, что введение 2,5 %-го раствора тиотриазолина по 2 мл внутримышечно 2 раза в сутки нормализует процессы перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантной системы у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией, в том числе симптоматической, на фоне хронического пиелонефрита.

Находят применение в клинической практике препараты нуклеозидов — такие, как инозин (рибоксин) и аденозин (аденокор).

**Инозин (рибоксин)** обладает антигипоксическими, антиаритмическими свойствами, оказывает анаболическое действие. Являясь предшественником АТФ, препарат принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активации метаболизма при гипоксии, нормализует тканевое дыхание, энергетический баланс, стимулирует синтез нуклеотидов, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса. Инозин улучшает сократимость миокарда и способствует более полному расслаблению мышцы сердца в диастоле за счет способности связывать ионы кальция. Препарат также активизирует регенерацию тканей, особенно миокарда и слизистой оболочки пищеварительного канала. Рибоксин применяют в комплексном лечении ИБС, нарушений ритма сердца, при интоксикации сердечными гликозидами, кардиомиопатиях различного генеза, миокардитах, которые возникают на фоне физического переутомления.

Препарат назначают перорально и парентерально. Внутрь в таблетках принимают перед едой в суточной дозе 600–800 мг, при хорошей переносимости дозу постепенно, на протяжении 2–3 дней, повышают вначале до 1,2 г в день (2 таблетки 3 раза в день), потом до 2,4 г (4 таблетки 3 раза в день). Препарат также вводят внутривенно капельно (40–60 капель в 1 мин) или медленно струйно, вначале 200 мг (10 мл 2 %-го раствора) 1 раз в сутки, затем, при хорошей переносимости, до 400 мг (1–2 раза в сутки). Струйное введение возможно при нарушениях ритма сердца в разовой дозе 200–400 мг (10–20 мл 2 %-го раствора). При внутривенном капельном введении 2 %-го раствора препарат разводят в 5 %-м растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида.

**Аденозин (аденокор)** также оказывает позитивное влияние на метаболизм миокарда; но большее значение имеет его способность оказывать отрицательное хронотропное и дромотропное действие, а следовательно, антиаритмический эффект. Препарат замедляет проведение импульсов в атриовентрикулярном узле и волокнах Пуркинье, блокирует кальциевые каналы мембраны и увеличивает проницаемость мембран кардиомиоцитов для ионов калия. Его назначают при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта, фармакологической нагрузке при радиоизотопном сканировании миокарда.

Остаются востребованными препараты, содержащие калий и магний. Это, в первую очередь, аспаркам (панангин), который представляет



собой калия и магния аспарат и обладает антиаритмическими и антигипоксическими свойствами. Магний активирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу, вследствие чего снижается внутриклеточный уровень натрия, повышается содержание калия, стимулируется синтез АТФ, гликогена, белков, ацетилхолина. Кроме того, калий и магний поддерживают поляризацию клеточной мембраны, поэтому препарат применяют при состояниях, сопровождающихся гипоксией. Аспаркам включают в схемы лечения стенокардии, нейроциркуляторной дистонии, желудочковой экстрасистолии, дигиталисной интоксикации.

Препарат предназначен для энтерального и парентерального применения. Внутрь назначают по 1—2 таблетки 3 раза в день после еды, а также внутривенно капельно и струйно. При внутривенном капельном введении содержимое 1—2 ампул по 10 мл или 2—4 ампул по 5 мл разводят в 50—200 мл 5 %-го раствора глюкозы или стерильной воды для инъекций и вводят со скоростью 25 капель в 1 мин 1—2 раза в сутки. При струйном внутривенном введении содержимое 1 ампулы по 10 мл или 2 ампул по 5 мл разводят в 20 мл стерильной воды для инъекций или 5 %-го раствора глюкозы и вводят со скоростью не более 5 мл·мин<sup>-1</sup>.

Имеются экспериментальные данные об эффективности препарата **ритмокор**, содержащего калиевую и магниевую соли глюкуроновой кислоты и вследствие этого обладающего большим антирадикальным эффектом, чем аспаркам.

**Калия хлорид** принимает участие в регуляции возбудимости, проводимости, автоматизма и сократимости миокарда, повышает уровень ацетилхолина, снижает кардиотоксический эффект сердечных гликозидов, обладает умеренным диуретическим действием.

Применяют калия хлорид при гипокалиемии, в том числе обусловленной применением салуретиков или сердечных гликозидов, неукротимой рвотой, профузным поносом, миастенией. Внутривенно капельно вводят со скоростью 20—30 капель в 1 мин, разводя 50 мл 4 %-го раствора препарата водой для инъекций до 500 мл. Внутрь обычно назначают таблетки пролонгированного действия — калий-нормин или калипоз пролонгатум.

Иные показания к применению имеет калия **оротат**, относящийся к средствам, влияющим на метаболические процессы благодаря содержанию оротовой кислоты, которая стимулирует белковый обмен и в некоторой степени нормализует липидный и углеводный. Препарат применяют в комплексном лечении больных ИБС, сердеч-

ной недостаточностью, при аритмиях, требующих стимуляции анаболических процессов. Калия оротат назначают внутрь за 1 ч до или через 4 ч после еды 2—3 раза в день до суточной дозы 0,5—1,5 г.

**Магния сульфат** вводят внутривенно или внутримышечно для купирования как гипертонического криза, так и аритмий. **Магния оротат** (магнерот) обладает анаболическим, спазмолитическим, антиагрегантным действием. Его назначают по тем же показаниям, что и калия оротат, а также при состояниях, связанных с дефицитом магния.

Магний в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом (**Магне В<sub>6</sub>**), помимо кардиопротекторного, обладает нейропротекторным эффектом.

**Кардонат** представляет собой эффективную форму аминокислот и микроэлементов — L-карнитина, лизина, кофермента витамина В<sub>12</sub> — кобамамида, кофермента витамина В<sub>1</sub> — кокарбоксилазы, кофермента витамина В<sub>6</sub> — пиридоксаль-5-фосфата. Препарат стимулирует все виды обмена, нормализует функцию сердечно-сосудистой системы при стенокардии, нарушениях сердечного ритма, оказывает гипохолестеролемическое действие.

Клинические испытания кардоната свидетельствуют о том, что включение его в схемы лечения ИБС, гипертонической болезни и аритмий повышает эффективность специфической терапии, улучшает общее состояние и адаптационные возможности организма.

К препаратам метаболического, кардиопротекторного, антиоксидантного действия относят также **цитохром С**, который в клинической практике применяют в комплексном лечении ИБС и сердечной недостаточности.

Исследование фармакологии препаратов метаболического типа действия продолжается. В настоящее время очевидно, что большинство этих лекарственных средств могут оптимизировать фармакотерапию различных заболеваний, а также эффективно использоваться в практике подготовки спортсменов высокой квалификации. Именно метаболическая фармакотерапия раскрывает постулат "Primum non nocere" (не навреди). Поэтому не вызывает сомнений, что препараты метаболического типа действия займут должное место в спортивной медицине XXI столетия.

#### Формы выпуска препаратов

**Natrii adenosintriphosphas** — ампулы по 1 мл 1 %-го раствора

**АТР-LONG** — ампулы по 1 и 2 мл 2 %-го раствора, таблетки по 0,01; 0,02 г



Neoton — лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,5; 1; 2 и 5 г в комплекте с растворителем (в ампулах)

Phosphadenum — таблетки по 0,025; 0,05 г, 2 %-й раствор для инъекций

Esafosfina 5 г — одна упаковка содержит флакон с 5 г D-фруктозо-1,6-дифосфата натриевой соли в лиофилизированном порошке, что соответствует 3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата, и флакон с растворителем — 50 мл стерильного инъекционного раствора (стерильной апиrogenной очищенной воды для инъекций)

Esafosfina 100/50 мл (раствор, годный к употреблению) — 7,50/3,75 г D-фруктозо-1,6-дифосфата на 100/50 мл раствора (100 или 50 мл 7,5 %-го раствора D-фруктозо-1,6 дифосфата)

Natrium oxybutyricum — ампулы по 5 и 10 мл 20 %-го раствора; 66,7 %-й концентрат для раствора для приема внутрь по 37,5 мл; 5 %-й сироп во флаконах по 400 мл

Trimetazidinum — таблетки по 0,02 г, таблетки с модифицированным освобождением по 0,035 г

Mildronatum — капсулы по 0,25 г

Tiotriazolinum — таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 1 и 2,5 %-го раствора; суппозитории ректальные 0,2 г; капсулы глазные по 5 мл 1 %-го раствора

Riboxinum — таблетки по 0,2; 0,4 г; ампулы по 5 и 10 мл 2 %-го раствора

Adenosine phosphate — таблетки по 0,025 и 0,05 г; 2 %-й раствор для инъекций

Adenocor — 0,3 %-й раствор аденозина фосфата для инъекций

Asparkam (Panangin) — таблетки, ампулы по 5; 10; 20 мл

Kalii orotas — таблетки по 0,2 г

Magnerot — таблетки по 0,5 г

TAD 300 — упаковка содержит 5 ампул, в состав которых входит 0,323 г лиофилизированной натриевой соли восстановленного глутатиона и 5 ампул растворителя по 3 мл

TAD 600 — упаковка содержит 5 ампул, в состав которых входит 0,646 г лиофилизированной натриевой соли восстановленного глутатиона и 5 ампул растворителя по 3 мл

### ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В БОДИБИЛДИНГЕ

Эта группа препаратов (к ним относятся формebolон и синтол) применяется только в бодибилдинге и в редчайших случаях — при пласти-

ческой хирургии. Механизм их действия в первом приближении сводится к тому, что они, будучи введены инъекционно, способствуют местному (локальному) увеличению в объеме группы мышц, в которую произведена инъекция.

Формеболон (эсиклен) — выпускается в различных формах, но атлетам интересна исключительно инъекционная форма, т. к. препарат раздражает мышечную ткань, в которую инъектируется: ткань реагирует локальным воспалением. Происходит приток тканевой жидкости из лимфатической системы, задействованная мышца опухает и увеличивается в размерах. Следует подчеркнуть, что скопление жидкости происходит не в коже, а в мышечной ткани, поэтому все другие формы выпуска не имеют ценности для атлетов.

В связи с тем что воспаление часто сопровождается болевым синдромом, каждая ампула формebolона содержит в дополнение ко всему 20 мг лидокаина, который несколько облегчает боль. Сама инъекция не болезненна, но в месте введения остается неприятное ощущение примерно на сутки. Формеболон растворен в воде, поэтому продолжительность действия ограничена и припухание через день исчезает, а мышца спустя 4—5 дней приобретает нормальный размер. Формеболон применяется спортсменами, как правило, в последние 7—14 дней перед соревнованиями, чтобы привести в надлежащий вид ту или иную мышечную группу. Для компенсации снижения отека его вводят ежедневно. Маленькие мышечные группы (бицепс, трицепс, задняя дельта, икры) наиболее пригодны для подобной практики.

В течение 1—2 нед происходит временное увеличение размеров до 1—3 см на руках и ногах. Одновременно обычно обрабатывают сразу 2—3 различные мышечные группы. Часто начинают с инъекции в 1 мл, чтобы в течение последующих дней повысить дозу до 2 мл (1 ампула на мышцу). Препарат с этой целью вводят инсулиновыми иглами.

Формеболон способствует большей упругости мышц атлета и поэтому помогает в подготовительный к соревнованиям период. Некоторые бодибилдеры применяют препарат более продолжительное время через регулярные равные промежутки времени — чаще по 2 мл каждые 5—7 дней, для того чтобы побудить мышцы руки или икры к росту.

За исключением болей в месте инъекции и в некоторых случаях — припухлости мышц, других значительных побочных эффектов формebolон не имеет.



Итальянская фирма LBP сняла препарат с производства, так что присутствующий сейчас на российском рынке эсиклен — это остатки ранее выпущенных партий, собираемые по всей Европе (в Украине, по нашим данным, его нет вообще).

**Синтол (Памп-н-Поуз).** С середины 90-х годов XX в. в арсенале культуристов появился еще один препарат, подобно формebolону способствующий локальному увеличению объема мышцы в месте инъекции. Многочисленные статьи в зарубежной прессе и Интернете свидетельствуют о широком распространении синтола.

Состав препарата производители держат в тайне, однако некоторые сведения о нем все же просачиваются и часто служат опорой для производителей поддельного препарата. Например, Дэн Дучейн утверждал, будто при анализе этого “чуда спортивной химии” он обнаружил только жирные кислоты с 8—12 атомами углерода в молекуле, лидокаин и бензиловый спирт. Вероятно, Дучейну попала фальшивка. Отсутствие данных по составу затрудняет выяснение механизма действия препарата, однако по описаниям, встречающимся в литературе, можно сделать некоторые предположения. Возможный механизм действия включает увеличение объема волокон за счет всасывания в них масла или же “обтекания” волокон масляной основой.

Вводят синтол 4—8-недельными курсами: сначала по 1 мл в мышцу с промежутком 3—5 дней, затем по 2 мл, и так до тех пор, пока мышца продолжает увеличиваться в объеме.

По данным литературы, синтол позволяет увеличить обхват небольших мышц на 3—5 см. Рассасывается он относительно медленно: некоторые утверждают, будто основная часть препарата выводится в течение 3—5 лет.

Изобретатель синтола Крис Кларк в интервью журналу “Flex” (июль 1998 г.) говорит о полной безопасности своего детища, однако с этим можно поспорить. Попадание масла в кровеносные сосуды может вызвать жировую эмболию со всеми вытекающими последствиями. Эту опасность не могут отрицать даже сторонники применения синтола в спорте. Случай с известным атлетом Милошем Сарцевым это подтвердил.

Отклики спортсменов в прессе также дают понять, что использование синтола делает тренировки весьма тяжелыми из-за чрезмерного набухания мускулатуры. Естественно, это приводит к сокращению длительности и интенсивности занятий. Да и вряд ли человеку, у которого руки накачаны чем-то типа силикона, нужно работать интенсивно.

Еще один аспект применения синтола — морально-этический. Вот мнение неоднократно “Mr. Olimpia” Дориана Ятса: “Мое отношение к синтолу такое же, как и ко всем имплантатам. Это попытка улучшить телосложение косметическими методами, избегая тяжелой работы, делающей бодибилдинг настоящим спортом. Насколько я понимаю, синтол не повышает результатов, а лишь надувает и искажает мышцы. Странной, неестественной формы дельты и бугристые трицепсы сейчас стали слишком часто встречаться на соревнованиях. Если манипуляции с синтолом и другими имплантатами не будут запрещены, бодибилдинг рискует потерять ту атлетическую притягательность, которую мы все так ценим”.

## **ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ И ИХ РОЛЬ В ПОВЫШЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ**

### ***Общая характеристика, классификация и рекомендации по применению диетических добавок, используемых в практике спортивной подготовки***

Диетические добавки к пище (ДД) — композиции натуральных (или идентичных натуральным) биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами. Они представляют собой средства растительного, животного и минерального происхождения, которые улучшают спортивную форму, увеличивают физическую силу, выносливость, концентрацию внимания и работоспособность, действуя в организме мягче, чем лекарственные средства и имеющие намного меньше побочных явлений. Таким образом, в спорте речь идет об эргогенном влиянии ДД и необходимости их использования в качестве дополняющих или промежуточных средств между фармакологическими препаратами и эргогенной диететикой.

Применяемые в современной спортивной практике ДД выпускаются зарубежными и отечественными производителями. При использовании таких добавок следует учитывать, что большинство из них практически не изучено в рамках общепринятых правил спортивно-медицинских исследований (из тысяч зарегистрированных диетических добавок апробированы, согласно всем требованиям



спортивной медицины, лишь единицы). Среди отечественных продуктов спортивного питания следует выделить линии "Ванситон" и "Энергомакс", проявившие себя с положительной стороны.

Исследования последних десятилетий убедительно подтверждают, что применение средств допингового характера при сверхинтенсивных физических нагрузках сопровождается многочисленными побочными эффектами, описанными многими авторами. Это стало причиной поиска новых биологически активных веществ, оказывающих протекторное действие на различные органы при таких нагрузках, а также подходов к их комбинированию с уже известными препаратами, влияющими на спортивную работоспособность.

Такие вещества и рецептуры (моно- и поликомпонентные) чаще всего сертифицируются не как фармакологические препараты, а как диетические добавки. Они разрабатываются и производятся многочисленными фирмами (вначале — преимущественно американскими, а впоследствии — и европейскими, включая украинские). В последние годы производство диетических добавок спортивного назначения растет очень высокими темпами. Так, с 1994 по 1998 г. производство таких добавок (в млн дол. США) выросло с 900 до 1420, а всего на рынке этой страны представлено 29 000 диетических добавок. Мировыми лидерами в производстве спортивных ДД являются США, Германия, Италия, Россия, Китай.

Несмотря на то что производят диетические добавки спортивного назначения преимущественно предприятия не фармацевтической, а пищевой индустрии (а более конкретно — ориентированные именно на производство спортивного питания), передовые производители спортивного питания внедрили новейшие технологии, разработанные ведущими фармацевтическими фирмами. Прежде всего, это нанодисперсные и мицеллярные технологии, обеспечивающие наиболее эффективный транспорт активных составляющих, а также их высокую биодоступность и эффективность воздействия на определенные ткани и системы организма.

Еще одно направление исследований — это поиск и подбор комбинаций и смесей, входящих в диетические добавки, для достижения наибольшего эффекта от каждого ингредиента и получения эффекта синергизма. Одна очень удачная комбинация — ZMA (цинк + магний ацетат + витамин B<sub>6</sub>), — принесла американским производителям многомиллионные прибыли и пользуется спросом по сей день.

Как уже указывалось, ДД занимают промежуточное положение между лекарственными средствами и продуктами питания. Если рассматривать многие ДД с точки зрения выпускаемых лекарственных форм (таблетки, порошки, капсулы, сиропы, экстракты, настои), их можно отнести к лекарственным препаратам. Но то, что купить их можно не только в аптеке, но и в специализированных отделах магазинов, заставляет думать, что ДД — это одновременно пища нового образца и нового времени. Они делятся на две группы:

- нутрицевтики, представляющие собой необходимые организму вещества, являющиеся его основными компонентами — витамины или их предшественники, макро- и микроэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты, незаменимые аминокислоты, моно- и дисахариды, пищевые волокна, применяемые для коррекции химического состава пищи. Нутрицевтики производятся с использованием пищевых, а не фармацевтических технологий. Если говорить о нутрицевтиках, специально предназначенных для спортивного питания, в качестве типичного примера можно привести креатин;

- парафармацевтики (парафармацевтические препараты), к которым относятся биологически активные вещества, обладающие определенной фармакологической активностью и применяющиеся для профилактики, вспомогательной терапии и поддержания функциональной активности отдельных систем организма. Это биофлавоноиды, алкалоиды, гликозиды, сапонины, органические кислоты, эфирные масла, полисахариды. Конечно, ДД данной группы схожи с лекарственными препаратами. В производстве таких веществ уже используются фармацевтические технологии.

Если же говорить об общих отличиях ДД от пищи и лекарств, следует выделить такие моменты.

От продуктов питания ДД отличается:

- содержание необходимых человеку элементов в ДД строго контролируется, указывается в инструкциях и листках-вкладышах и не меняется при хранении. Если же говорить о натуральных продуктах питания, зачастую мы просто не знаем, сколько тех или иных полезных веществ в них содержится. Кроме того, количество этих веществ может значительно изменяться в зависимости от сроков или условий хранения;

- соотношение биологически активных элементов в ДД строго рассчитано и приведено в соответствие с потребностями организма, чего нельзя сказать, например, о пищевых продуктах.



В то же время отличиями ДД от лекарств являются:

- безвредность ДД для организма, передозировка практически невозможна, нет побочных эффектов по сравнению с синтетическими лекарствами;

- более медленный, но более продолжительный, чем у лекарств, характер воздействия;

- зачастую более высокая привлекательность для пациента в силу большего доверия к натуральным продуктам; использование, в основном, с профилактической целью, не отменяет лекарств, но значительно уменьшает количество их применения.

Следует признать, что отношение врачей к ДД неоднозначно в силу многих объективных причин, среди которых основной является недостаточное освещение клинической эффективности данной группы нутриентов, которые часто по интенсивности влияния не уступают фармакологическим препаратам. Однако, учитывая рост медикаментозной нагрузки, увеличение частоты аллергических и лекарственных осложнений, ДД особенно необходимы для применения людям, проживающим в неблагоприятных условиях окружающей среды, при сниженной резистентности организма, при наличии хронических заболеваний, а также лицам, работающим и длительное время пребывающим в экстремальных условиях. Спортсмены составляют особую категорию потребителей, которым необходимы ДД, поскольку при занятиях спортом часто сочетаются все перечисленные негативные факторы воздействия на организм.

В практике спортивной подготовки ДД могут быть полезными в следующих ситуациях:

- для оптимизации сократительной активности белков за счет углеводов и жиров. Повышение анаэробной энергии достигается с помощью полимеров глюкозы, инозина, продуктов пчеловодства, витамина В. Повышение аэробной энергии достигается путем использования L-карнитина, ацетил-L-карнитина, коэнзима Q<sub>10</sub>, октаконазола, адаптогенов;

- для коррекции калорийности диеты в различных видах спорта (энергетические продукты, спортивные напитки, макро- и микроэлементы, вода и другие компоненты);

- для изменения массы тела как в сторону увеличения (креатин, хрома пиколинат, глицин, аспарагин, орнитин, обезжиренное молоко, аминокислоты, глютамин, креатин моногидрат, инозин и др.), так и в сторону снижения (L-карнитин,

бромелайн, β-гидрокси-β-метилбутират, высококачественные напитки, заменяющие питание со сбалансированным содержанием микро- и макроэлементов, белковые напитки с низким содержанием жира, хрома пиколинат, холин, инозитол, метионин и др.). При этом оптимальный уровень массы достигается без снижения физической работоспособности спортсменов;

- для регуляции массы тела спортсмена за счет целенаправленного уменьшения количества жира, наличие которого доказано антропометрическими измерениями, а не воды (L-аргинин, L-орнитин, комплекс РНК и др.);

- для заместительной терапии при функциональной недостаточности аминокислот и белков (в том числе и иммуноглобулинов, компонентов комплемента, транспортных белков, актина и миозина, гормонов пептидной структуры и других важных белковых биомакромолекул);

- для ускорения процесса восстановления после экстремальных физических и психических нагрузок;

- для коррекции свободнорадикального окисления в организме спортсмена в целях поддержания работоспособности на оптимальном уровне (витамины С, Е, А, натуральный β-каротин, селен, растительные фенолсодержащие антиоксиданты, биофлавоноиды, гидробионты и другие).

При назначении ДД, так же, как и лекарственных средств, следует учитывать спортивную специализацию и квалификацию, период (этап) спортивной подготовки, уровень физических нагрузок, индивидуальную чувствительность, пол и возраст спортсмена.

При использовании ДД необходимо помнить, что большинство из них практически не изучены в рамках общепринятых правил спортивно-медицинских исследований (лишь немногие из десятков тысяч зарегистрированных в мире ДД полностью апробированы согласно всем требованиям спортивной медицины и фармакологических стандартов).

Поэтому при назначении этой группы средств целесообразно вести речь о конкретных ДД, рекомендованных на основании позитивных результатов стендовых испытаний, проведенных по правилам, изложенным в главе 1 этой книги, и зарекомендовавших себя в практике спортивной подготовки. Среди отечественных продуктов такого рода следует выделить ДД линий "Ванситон" и "Энергомакс", проявивших высокий эргогенный эффект и поэтому пользующихся заслуженной популярностью у спортсменов.



Некоторые ДД содержат запрещенные (допинговые) вещества — амфетамины, анаболические стероиды, мочегонные средства и др., причем далеко не всегда наличие такого рода компонентов официально декларируется производителем и указывается на этикетке. В связи с этим в последнее время участились случаи международных “допинговых скандалов” со спортсменами высокой квалификации, принимавших такие ДД и пытавшихся доказать свою непричастность к сознательному приему допингов, но чаще всего, к сожалению, безуспешно. Отсюда следует, что наличие заключения о фактической эффективности ДД и антидопингового сертификата для каждой конкретной серии препарата является совершенно необходимым условием для того чтобы его мог рекомендовать врач и применять спортсмен. Об этом должны помнить врачи, тренеры, спортивные функционеры и сами спортсмены.

Все ДД спортивной направленности можно разделить на моно- и поликомпонентные. Выявление роли различных соединений в обмене веществ и энергии при выполнении нагрузок различного характера и в процессе восстановления после них позволило специалистам по спортивному питанию вначале разработать различные монокомпонентные добавки, действие которых

наиболее легко контролируется и регулируется соотношением “доза/эффект”. Сравнительная характеристика некоторых монокомпонентных диетических добавок к спортивному питанию представлена в таблице 2.26.

Однако одиночные компоненты в составе монодобавок чаще всего не обеспечивают высокой степени нужного эффекта, в связи с чем их приходится комбинировать для взаимного дополнения и усиления действия (синергизма). Достижимый при этом конечный эффект формирует “вектор” действия соответствующих поликомпонентных ДД. Применение различных, но хорошо сбалансированных составов, действующих по одному вектору, обеспечивает сопоставимую степень конечного эффекта.

Например, наращивание мышечной массы может достигаться за счет использования аминокислотных комплексов, гидролизатов различных белков (яичного, соевого, молочной сыворотки, белого мяса индейки), анаболических ростковых факторов и гормонов. Каждое из этих направлений действия диетических добавок и будет определять своеобразный вектор применения (сводная характеристика представлена в табл. 2.27).

Для комплексных ДД отмечается, как правило, проявление нескольких векторов действия,

ТАБЛИЦА 2.26 — Монокомпонентные диетические добавки к спортивному питанию

Название ДД	Действующее начало	Механизм действия
Chromium picolinate, Chromax II	Хрома пиколонат, полиникотинат, аспарат, аминокислотный хелат	Тормозит синтез жиров в организме и повышает их окисление, усиливает анаболические эффекты в мышцах
Creatine powder	Креатин	Участвует в синтезе АТФ в мышечной ткани
FRAG 75	Феруловая кислота, γ-оризанол	Индуктирует анаболические реакции в мышечной ткани
Glucosamine sulfate	Глюкозамин	Поддерживает эластичность связок и подвижность суставов
Glutamine	Глутамин	Способствует синтезу белка, гликогена, снижает катаболическое воздействие глюкокортикоидов на мышцы
GMB	β-Гидрокси-β-метилбутират — метаболит лейцина с разветвленной цепью	Превращаясь в ГМБ-КоА, способствует синтезу холестерина, поддерживает адекватное состояние иммунной системы, увеличивает чистую массу мышц
Inosin 500, Inosin 750	Инозин	Нуклеотид, участвующий в синтезе РНК и ДНК, АТФ, особенно в мышцах, сердце и печени
L-carnitine 500 MG	Карнитин	Облегчает окисление жирных кислот, увеличивает синтез АТФ, перестраивает энергообмен в мышцах на преимущественное окисление жиров
MCT Power	Триацилглицеролы средней длины цепи	Высокоэнергетический субстрат окисления, не откладывающийся в организме в виде жира
OKG	Орнитин-кетоглутарат	Обладает антикатаболическим действием в отношении мышечной ткани, стимулирует синтез соматотропного гормона и инсулина
Zinc lozenges	Цинк	Необходим для синтеза белков мышц, усиливает функцию гипофиза, в том числе гонадотропную, поддерживает кроветворение, нормализует процесс полового созревания
Коэнзим Q <sub>10</sub> Коэнзим Q <sub>10</sub> Super Potency	Коэнзим Q <sub>10</sub>	Поддерживает энергетические резервы клетки, усиливает синтез АТФ



что создает спектр их биологической активности. Анализ применения показывает, что диетические добавки к спортивному питанию могут оказывать как достаточно узкое, так и максимально широкое действие на организм. К числу наиболее универсальных могут быть отнесены ДД фирм Universal,

ProLab, BSN, "Biomedica Foscam", EAS, San, TwinLab, MuscleTech, Optimum Nutrition

В России лидером качественной продукции признана линия "Фабрика здоровья" (Москва), ДД этой линии показали наличие выраженного эргогенного эффекта и нарастание тренирован-

ТАБЛИЦА 2.27 — Структура векторов действия диетических добавок к спортивному питанию

Вектор	Результат	Компоненты диетических добавок
Энергетическое обеспечение нагрузок	Мощное равномерное обеспечение энергией за счет сжигания углеводов	Фруктоза, мед, циклодекстрин, мальтодекстрин, коэнзим Q <sub>10</sub> , ксилитол, лимонная кислота, цитохром С, пиридоксин, α-кетоглутарат, полисолодовые экстракты, креатин, кордицепс
Интенсификация жирового обмена	Снижение содержания жира в организме, повышение эффективности его сгорания в реакциях энергетического обеспечения	Хрома пиколинат, хрома полиникотинат, L-цитрил-карнитин, диосгенин, гексогенин, докозгексановая кислота, эйкозановая кислота, эйкозопентановая кислота, арахидоновая кислота, капроновая кислота, кокосовое масло, лецитин, лигносериновая кислота, линоевая кислота, линоленовая кислота, миристиновая кислота, комплекс ненасыщенных жирных кислот, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, соевое масло, стеариновая кислота, триацилглицеролы со средней длиной цепи, фосфатидил-серин, хлопковое масло, холиновый комплекс, цитримакс, чеснок, морозник кавказский
Аминокислотное и белковое обеспечение нагрузки	Наращивание мышечной массы, повышение силы и выносливости	dL-Метионин, ацетил L-карнитин, L-аланин, L-аргинин пироглютамат, L-аргинин, L-аспарагин, L-аспарагиновая кислота, L-валин, L-гистидин, L-гидроксипролин, L-глицин, L-глутамин, L-глутаминовая кислота, L-изолейцин и другие аминокислоты, α-кетоглутарат, орнитин, L-таурин, изолированный соевый белок в виде электрофоретических изолятов, концентрат сывороточных белков молока, казеинаты, яичный альбумин и др
Коррекция нарушений электролитного обмена	Восстановление потерь электролитов с потом во время нагрузки	Калий, кальций, магний, натрий, фосфор, хлориды, толокнянка, Buchu Leaves
Витаминное и микроэлементное обеспечение нагрузок	Оптимизация обмена веществ, адаптация к нагрузкам, быстрое восстановление	Витаминно-минеральные комплексы различных производителей, петрушка кудрявая, цветочная пыльца, спирулина, хлорелла, экстракт печени быка, грейпфрут, плоды киви, плоды шиповника, гинкго билоба, чеснок и др.
Влияние на систему эндокринной регуляции	Усиление выработки соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста, стероидных гормонов, соматомединов	Damiana, женьшень, имбирь, йохимбе, пальмы пальметто плоды, королевское желе, колострум (молозиво); концентрат желез — гипофиза и гипоталамуса, экстракт матки, экстракт молочной железы, экстракт яичек быка, экстракт яичника, экстракт надпочечников быка, корень лакричника, сарсапарилла, смилакс, чеснок, морозник кавказский, цитомедины
Стимуляция анаболических процессов в мышцах	Избирательное усиление синтеза белков в активно прорабатываемых мышечных группах	Damiana, женьшень, ДНК, РНК, инозин, инозитол, йохимбе, левзея, колострум (молозиво); концентрат желез, королевское желе, королевская медуза, коэнзим Q <sub>10</sub> , октакозанол, креатина моногидрат, лимонная и янтарная кислоты, экстракт яичек быка, экстракт надпочечников быка, жемчужный мох, сарсапарилла, смилакс, протоген А
Снижение катаболизма (распада веществ) и выведение "шлаков"	Снижение скорости распада белков при нагрузке, стрессе	Грейпфрут, диетическая клетчатка, креатина моногидрат, отруби ячменные и пшеничные, пектин, корень лакричника, корень свеклы, орнитина α-кетоглутарат, артишок, натрия бикарбонат
Улучшение пищеварения	Повышение переваривающей и всасывающей функции кишечника	Бромелайн, диастаза, батат, липаза, микозим, папаин, панкреатин, пепсин, экстракт бычьей желчи, перец кайенский, петрушка кудрявая, корень лакричника, фенхель, чеснок, корни одуванчика, хрена, Cascara Sagrada
Повышение тонуса нервной системы	Бодрость, активность, повышение силовых характеристик	Damiana, Gotu kola, Kola Nut, женьшень, имбирь, гуарана, кофеин, перец кайенский, элеутерококк, заманиха высокая, лимонник китайский, экстракт колы, диметилглицин, триметилглицин
Повышение иммунитета	Повышение неспецифической сопротивляемости инфекциям	Акулий хрящ, иммуноглобулин, перец кайенский, петрушка кудрявая, эхинацея, элеутерококк, чеснок, протоген А
Улучшение состояния сосудов	Увеличение прочности капилляров, эластичности венозной стенки, уменьшение отеков и варикозного расширения вен	Гинкго билоба, экстракт виноградных косточек, экстракт зеленого чая, артишок, морозник кавказский, биофлавоноиды



ности у спортсменов разных специализаций. В Украине в области применения ДД спортивного назначения лидируют линии "Ванситон" (производитель — ООО "ДелМас" (Киев) и "Энерго-макс" (ООО "Биотек", Киев).

В настоящее время считается, что продукция фирмы BSN является наименее подделываемой. По соотношению цена/качество наиболее оптимальными ДД этой фирмы являются THERMONEX, NO-Xplode, CELL-MASS, SYNTHA-6, TRUE-MASS, LDP — Lean Dessert Protein.

Врачи, тренеры и спортсмены должны требовать документы, официально подтверждающие фактическую эффективность ДД, антидопинговый сертификат, сертификат соответствия и другие разрешительные документы в соответствии с законодательством Украины. Далее приведены характеристики некоторых ДД, не содержащих допинговые компоненты, эффективность применения которых в спорте научно доказана.

#### **Диетические добавки адаптогенного характера**

К ДД адаптогенной направленности действия, эффективность которых в практике спортивной подготовки доказана, следует отнести некоторые российские (на основе экстракта левзеи — элтон, леветон, фитотон, адаптон), китайские (отвар "Лаоджан"), вьетнамские ("Фитоцеребрализин-Г") и американские ("Джинсенгс скупрем комплекс") продукты.

*Комбинированные адаптогены российского производства.* Эти препараты созданы в 90-х годах XX в. в России под руководством Р. Д. Сейфуллы и получили коммерческие названия — элтон, леветон, фитотон, адаптон и др. Препараты не следует принимать людям с аллергией на мед.

Элтон разработан в 1993 г., используется во всех видах спорта. Повышает физическую работоспособность, климато-поясную адаптацию, стимулирует иммунитет, предотвращая различные заболевания, нормализует обмен веществ. В сочетании с леветоном очень эффективен после болезни, так как способствует быстрому восстановлению спортивной формы. При применении с леветоном улучшает деятельность половых желез, усиливает либидо и эрекцию у мужчин, предотвращает неполную эрекцию, снижает ослабление потенции, повышает уровень сексуального возбуждения. Элтон состоит из цветочной пыльцы, порошка корней элеутерококка,  $\alpha$ -токоферола, аскорбиновой кислоты и прополиса. Применяется курсом по 20—25 дней (по 2 таблетки 3 раза в

день) в комбинации с другими препаратами в период подготовки к соревнованиям, интенсивных физических нагрузок и после них, когда наблюдается снижение иммунитета.

Леветон разработан также в 1993 г., применяется в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости (легкая атлетика, плавание, гребля, велосипедный спорт и т. д.). Повышает физическую работоспособность, выносливость, стимулирует иммунитет, обладает анаболическими свойствами, снимает стресс перед стартом, нормализует обмен веществ, улучшает деятельность половых желез, восстанавливает потенцию. В сочетании с элтоном очень эффективен после болезни, так как способствует быстрому восстановлению спортивной формы. Леветон состоит из цветочной пыльцы, порошка корней левзеи (содержит фитоэкдистероид — экдистен),  $\alpha$ -токоферола, аскорбиновой кислоты и прополиса. Применяется курсом по 20—25 дней (по 2 таблетки 3 раза в день) в комбинации с другими препаратами в период подготовки к соревнованиям, интенсивных физических нагрузок и после них, когда снижается иммунитет.

Фитотон разработан в 1997 г., используется во всех видах спорта, повышает физическую работоспособность, климато-поясную адаптацию, стимулирует иммунитет, нормализует обмен веществ, улучшает деятельность половых желез, восстанавливает потенцию. Особенно эффективен после болезни, так как способствует быстрому восстановлению спортивной формы.

Адаптон разработан специалистами ВНИИФК в 1997 г., является самым сильным из всех препаратов этой серии. Состоит из цветочной пыльцы, порошка корней родиолы розовой, порошка семян китайского лимонника,  $\alpha$ -токоферола, аскорбиновой кислоты и фруктозы. Применяется во всех видах спорта. Повышает физическую работоспособность, климато-поясную адаптацию, стимулирует иммунитет, предотвращая различные заболевания вследствие снижения иммунитета, нормализует обмен веществ. В сочетании с элтоном и леветоном очень эффективен после болезни, так как способствует быстрому восстановлению спортивной формы. При использовании с элтоном улучшает деятельность половых желез, усиливает либидо и эрекцию у мужчин, предотвращает неполную эрекцию, снижает ослабление потенции, повышает уровень сексуального возбуждения. Применяется курсом по 20—25 дней (по 2 таблетки 3 раза в день) в комбинации с другими препаратами



в период подготовки к соревнованиям, интенсивных физических нагрузок и после них, когда наблюдается снижение иммунитета. Для коррекции сексуальной активности его назначают в течение 30 дней с перерывом на 20—25 дней, 4 курса в год.

Все средства этой серии прекрасно зарекомендовали себя в подготовке спортсменов высокой квалификации по всем видам спорта к Олимпийским играм и другим ответственным международным соревнованиям. На данные ДД представляется международный антидопинговый сертификат, они не входят в Список запрещенных веществ и методов состоянием на январь 2009 г. Использование этих препаратов одобрено Всероссийским НИИ физкультуры и спорта, Федерацией спортивной медицины Российской Федерации, Олимпийским комитетом России и Госкомспортом Российской Федерации.

В видах спорта с преимущественным проявлением выносливости (легкая атлетика, плавание, гребля, велосипедный спорт и т. д.) рекомендуется применять леветон, элтон и адаптон. В скоростно-силовых видах (все виды метаний, тяжелая атлетика, бодибилдинг и др.) целесообразно использование элтона, фитотона и адаптона, а в игровых (футбол, баскетбол, хоккей) — комбинации элтона, фитотона и адаптона. В единоборствах применяется комплекс из элтона, леветона и адаптона.

Названные ДД принимают курсом по 20—25 дней (по 2 таблетки 3 раза в день) в период подготовки к соревнованиям и в период интенсивных физических нагрузок, когда возникает снижение иммунитета, а также после больших физических нагрузок (при высоком содержании свободных радикалов в крови спортсменов). Эти средства следует принимать после различных болезней для быстрого восстановления спортивной формы. Комплекс ДД, состоящий из элтона, фитотона и адаптона, следует использовать спортсменам при простатите и снижении половой функции (особенно хоккеистам, у которых простатит — профессиональная болезнь).

Механизм действия комбинированных адаптогенов состоит в следующем: они тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, синаптическую передачу в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы; оптимизируют функцию эндокринной системы организма; экономят процесс образования и расхода энер-

гии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органов); восстанавливают иммунологическую реактивность при перетренированности, переутомлениях и перенапряжениях; способствуют антиоксидантному действию в организме, предотвращая токсические эффекты свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот, при действии повреждающих факторов; предотвращают явления гипоксии, которая почти всегда является спутником интенсивных физических нагрузок; обладают анаболическими эффектами, которые необходимо поддерживать при тренировке и других интенсивных физических нагрузках во избежание падения массы тела и деструкции белков при превалировании катаболических процессов; нормализуют микроциркуляцию сосудов головного мозга и работающих мышц за счет улучшения реологических свойств крови.

Отвар “Лаоджан” является одним из наиболее интересных комбинированных растительных адаптогенов, изготовленных по рецептам традиционной китайской медицины. Эта ДД, так же, как и комбинированные российские адаптогены, хорошо зарекомендовала себя в практике спорта. Однако, анализируя сведения о ней, иногда бывает трудно отличить правду от легенды, поэтому далее изложены только известные авторам сведения. В настоящее время секретный рецепт “чудодейственного” эликсира, называемого “Лаоджан” или “Суп, продлевающий жизнь и возвращающий человеку жизненные силы”, производится на фармацевтической фабрике в г. Шеньжэне (Китай), директором которой является Ли Хуицин. Эта ДД — основная в серии продуктов долголетия фабрики, готовится по рецепту, изобретенному 1000 лет назад.

Обширное исследование, проведенное в Китае Главным отделом Бюро национальной статистики в 35 городах, показало, что эта ДД наилучшим образом приводит в равновесие Инь и Ян в организме человека, что, в соответствии с основными положениями традиционной китайской медицины, является основным залогом здоровья человека. Лаоджан — самый популярный из продуктов долголетия и уравнивания массы тела, выпускаемых фабрикой. Под маркой “Flower of Sago Cucas” он вошел в десятку “лучших торговых марок’93”.

Эликсир получают из множества корней, стеблей, листьев, цветков и плодов, в его состав входят биологически активные вещества следующих растений: *Rosa acicularis* (дикий колючий шипов-



ник), *Acanthopanax spinosum* Miq. (акантопанакс колючий), *Schizandra chinense* Baill. (лимонник китайский), *Pinus Koraiensis* Sieb., et Zucc. (орешки китайского кедра), сосновая хвоя, *Akebia quinata* Decne (акебия пятерная), *Trimeris macranthum* Morr. (горянка крупноцветная), *Bacopa monnieri* Wettst. (бакопа Моннье), *Cuscuta eximialis* Lam. (семена повилики китайской), *Ligustrum lucidum* Ait. (плоды блестящей бирючины), *Anemarrhena asphodeloides* Bge. (анемаррена асфodelовидная), *Phellodendron amurense* Rupr. (амурское пробковое дерево), *Rehmania glutinosa* Libosch. (рекамия клейкая), *Polygonum multiflorum* Thunb. (горец многоцветковый), *Polygonatum sibiricum* Redoute (купена сибирская), *Lycium chinense* Mill. (плод березы китайской), *Zizyphus jujuba* Mill. (плоды унаби, юйюбы), *Biota orientalis* (L.) Endl. (плоды биоты восточной), *Rubus coreanus* Miq. (малина корейская) и др. Все эти природные материалы отбирают и обрабатывают с помощью новейшего технологического оборудования в строгом соответствии с секретным рецептом, и этому уделяется большое внимание. Сбор и обработка происходят строго в соответствии с положением Солнца, Луны и созвездий и зависят от сложных физических изменений совместного сосуществования и взаимодействия Инь и Ян, что соответствует основным положениям традиционной китайской медицины. Продукт, вобравший в себя энергию Земли, Солнца, Луны, Космоса, многолетних трав и животных, передает ее в информационную систему организма человека. На основе этой энергии вырабатывается энергия долголетия. В настоящее время Шеньженская фабрика имеет четыре сырьевые базы в Яньшоу, Чаньвашань, Пинггу, Яшань, 180 человек занимаются сбором трав. Вначале идет поиск трав, некоторые из которых собирают только с определенным количеством плодов. Предки Ли утверждали, что движение жизненных соков внутри растения наиболее интенсивно протекает в момент полной Луны. Поэтому днем размечают места сбора трав, а в полночь туда приходят люди, обмотав обувь хлопковой тканью, чтобы не потревожить землю и все живое, и быстро срезают острым серпом траву у самой земли. Химический анализ подтвердил, что при таком сборе количество микроэлементов в 2 раза выше, чем при обычном.

Анализ микроэлементов, проведенный в Шеньженском институте геронтологии спектральным методом атомного поглощения и дифференциальным методом растворимости, показал, что в эликсире долголетия содержатся такие

микроэлементы, как хром, медь, цинк, марганец, селен, железо, и макроэлементы калий, натрий, кальций, магний и др., которые имеют большое значение для здоровья человека, укрепляют функцию селезенки и почек, обеспечивают выработку семенной жидкости. Это полностью совпадает с точкой зрения современной медицинской науки на сдерживание процессов старения человеческого организма, на излечение и предупреждение заболеваний.

Продукты долголетия вызывают неизменный интерес со стороны ученых всего мира, которые стараются понять и объяснить их удивительное воздействие на человека. Выпускаемые на фармацевтической фабрике Шеньжэня, они подвергались многократным исследованиям в лабораториях, научных центрах и клиниках Китая и других стран. Оценочная комиссия в составе 32 экспертов и профессоров из Министерства национального здравоохранения Китая, Ассоциации Красного Креста, Научно-исследовательского института Национального спортивного комитета, Китайского общества биологического старения, Медицинского научно-исследовательского института Тонги, Медицинского научно-исследовательского университета Шанхая, Фармацевтической коллегии Гуандунга, Дисиньянского университета, Научно-технологического комитета Шеньжэня пришла к выводу: эликсир "Лаоджан" достиг высокого уровня по внутренним и международным стандартам как продукт, защищающий здоровье и сдерживающий процессы развития старения в организме человека. Он прошел испытания и получил одобрение Национальной авторитетной технологической комиссии и признан соответствующим самым высоким национальным стандартам. Он пригоден для мужчин, женщин, престарелых и молодых во все времена года. Более того, он признан "лучшим антистарящим продуктом в мире", как было отмечено в одной из гонконгских газет.

Химические анализы показали, что в эликсире содержатся многие жизненно важные ингредиенты, необходимые для человеческого организма: витамины, аминокислоты, полисахариды и другие биологически активные элементы, которые способствуют восстановлению жизненных сил организма и продлевают жизнь. Недаром в Китае о тех, кто принимает этот эликсир, говорят "Человек и в 300 лет все еще молод!".

В настоящее время делаются попытки использовать этот отвар для лечения самых опасных заболеваний — рака и СПИДа. Сегодня эликсир



широко применяется в Африканском центре исследования СПИДа в Заире (Западная Африка), поскольку предварительное исследование здесь дало положительные результаты. Наиболее эффективным способом лечения рака в настоящее время считается радио- и химиотерапия, но при этом часто возникают побочные реакции организма на лечение (сухость во рту, вялость, рвота, боль в горле, снижение содержания лейкоцитов в крови и др.). В таких ситуациях в медицине используют различные препараты, а в отдельных, самых тяжелых случаях проявления побочных эффектов приходится приостанавливать терапию, и жизнь пациента подвергается опасности. В некоторых китайских больницах попробовали применять эликсир вместо других препаратов для снижения побочных эффектов радиотерапии: параллельно с курсом радиотерапии пациентам давали эликсир по 10 мл 3 раза в день в течение 1—2 недель для повышения уровня лейкоцитов в крови, и результаты оказались лучше, чем при обычном применении лекарств.

Клинические исследования показали, что эликсир с успехом применяется при лечении атеросклероза, коронарной сердечной недостаточности, болезни конца XX в. — хронической усталости, при головокружениях, головной боли, одышке, потливости, заболеваниях легких, преждевременном поседении, импотенции, сексуальной гипостезии, желудочных расстройствах, климактерических синдромах и других болезнях. Он способствует выздоровлению после клинических заболеваний, облегчает страдания пациентов и усиливает иммунологические функции. При этом “Лаоджан” не имеет никаких побочных действий и хорошо регулирует физиологические функции.

Все перечисленные примеры из множества имеющихся в архиве господина Ли и документально зафиксированных конкретными медицинскими учреждениями Китая и других стран, где применялся этот препарат, касаются лиц с серьезными заболеваниями, на которых это средство произвело положительное воздействие.

Но не менее важно, что отвар “Лаоджан” оказывает эффективное воздействие на молодой здоровый организм, повышая его иммунитет, жизненную энергию, настроение, и дает радость жизни. Ярким примером его воздействия на организм спортсменов являются победы китайской сборной на Играх XXV Олимпиады в Барселоне в 1992 г., где спортсмены завоевали 16 золотых, 22 серебряных и 16 бронзовых медалей. (Разу-

меется, не следует приписывать эти достижения исключительно приему “Лаоджана”.) В 1990 г. заместитель директора Национального спортивного комитета Ли Фу Ронг пригласил господина Ли в Пекин с предложением о сотрудничестве. Эликсир был изучен в Центре исследования возбуждений Института спортивной медицины Национального спортивного комитета Китая. В организме спортсменов, принимающих эликсир, не было обнаружено никаких веществ, запрещенных МОК. Положительный эргогенный эффект ДД был установлен, в частности, у футболистов, которые принимали ее по три ампулы в день.

Способность эликсира поднимать жизненный тонус и концентрировать физические силы подтверждена многократными исследованиями. Эликсир был выбран в качестве основного диетического продукта питания спортсменов китайской делегации на Играх XXV Олимпиады. Результат говорит сам за себя: на этой Олимпиаде китайская сборная была в центре международного внимания, ее успех стал не только триумфом спортсменов, но и укрепил репутацию эффективной ДД.

**Фитоцеребрализин-f** — созданный на основании совместных исследований ученых Франции и Вьетнама фитопрепарат производства фармацевтической компании “FITO PHARMA Co., Ltd” (Вьетнам), в состав которого входят биологически активные вещества *Ginkgo biloba* и *Polysciacis*.

*Ginkgo biloba*, или папоротниковое дерево, является представителем рода Гинкгофитов, которые появились на Земле в пермский период, около 280 млн лет тому назад. Из всех представителей этого старинного рода растений сегодня сохранился лишь один вид — *G. biloba*. Пережить все катаклизмы и сохранить свою уникальность виду удалось благодаря чрезвычайной стойкости к любым отрицательным факторам внешней среды. *G. biloba* уже пятое тысячелетие используется в Китае как пищевой продукт. За 300 лет до Р. Х. жители Востока оценили его уникальные свойства предотвращать преждевременное старение. В старинных трактатах отмечали свойства плодов *G. biloba* тонизировать и гармонизировать умственную деятельность, отрезвлять опьяневших и выводить из организма шлаки. Современными научными исследованиями установлено антиоксидантное, ангиопротекторное, антидепрессивное, ноотропное, гепатопротекторное действие биологических веществ *G. biloba*, их возможность улучшать кровообращение.



Не менее ценным для здоровья человека, в особенности для нервной системы, является лечебное действие *Polyscias multifida* многозонтичник. Это растение повышает трудоспособность и сопротивляемость ко многим заболеваниям, способствует выведению с мочой продуктов катаболизма. Его также использовали в пищу как приправу.

Название "Фитоцеребрализин-Г" связано со способностью ДД повышать функциональную возможность нервной системы, активизировать работу коры головного мозга, восстанавливать и улучшать память, восстанавливать нарушенное кровоснабжение коры головного мозга, устраняя головную боль, головокружение, проявления склероза сосудов мозга и улучшая ясность мышления. Средство улучшает показатели кровоснабжения головного мозга, увеличивает объем его кровоснабжения, снижает повышенное давление в сосудах мозга, восстанавливает нарушенные функции мозга; он проявляет антагонистическое влияние на моноаминоксидазу, восстанавливает содержание дофамина в мозгу, оказывает воздействие на снижение клинических симптомов болезни Паркинсона. Фитоцеребрализин-Г также обладает седативным эффектом, может оказаться полезным при повышенной раздражительности, депрессивном состоянии, психосоматических нарушениях пищеварения. Исходя из упомянутого в лаборатории эргогенных факторов в спорте Государственного НИИ физической культуры и спорта (Киев) проведено исследование адаптогенного действия этой добавки у спортсменов-легкоатлетов высокого класса в условиях учебно-тренировочного сбора.

Результаты исследований показывают, что у спортсменов контрольной группы развиваются процессы переутомления, дезадаптации, чрезмерной активации симпатической нервной системы, неэкономичная работа сердечной мышцы и систем регуляции под действием тренировочных нагрузок высокой интенсивности, в то время как у спортсменов, которые получали фитоцеребрализин-Г, такие явления были менее выражены, что свидетельствует об адаптогенном эффекте препарата. Фитоцеребрализин-Г также предупреждает возникновение синдрома комплекса нарушения акклиматизации и дезадаптации при перемещении в другие климатические условия.

У спортсменов с нарушениями сна фитоцеребрализин-Г проявляет нормализующий эффект; при применении его уменьшалась частота возникновения головокружений. Прием ДД не сопровождается возникновением значительных

побочных реакций (кроме преходящей тошноты у одного спортсмена, которая проходила без коррекции).

Добавку можно рекомендовать для приема спортсменам на подготовительном этапе спортивных нагрузок в целях профилактики возникновения переутомления, при переездах в другие климатические условия, возобновлении спортивных тренировок после периода отдыха, спортсменам, которые страдают нарушениями сна или жалуются на головокружение.

"Джинсенс супрем комплекс" ("Ginsengs Supreme Complex") производства фирмы "Country Life" США) является комплексным растительным средством, в состав которого входят смесь экстрактов девяти видов женьшеня: женьшень сибирский (корень) — *Eleutherococcus senticosus*, женьшень *Panax* (корень), женьшень *Red Panax* (корень), нотоженьшень *Panax* (корень), женьшень индийский *Ashwagandha* (корень) — *Withania somnifera*, женьшень *Bastard* (корень) — *Codonopsis chinensis*, женьшень *Maca Peruvian* (клубни) — *Lepidium meyenii*, женьшень южный голубой азиатский (корень) — *Gynostemma chinensis*, женьшень американский (корень), а также астрагал (корень), гриб *Reishi*, дереза (ягода), соевые фосфатиды (соевый лецитин), липаза. ДД оказывает выраженное тонизирующее действие, укрепляет сердечно-сосудистую систему, повышает адаптационные возможности организма в условиях высоких психологических и физических нагрузок и неблагоприятного влияния внешней среды.

Способ употребления "Ginsengs Supreme Complex": по 1 капсуле в день, преимущественно с утра или за 1 час до предполагаемых нагрузок. Возможен прием после нагрузки для ускорения процессов восстановления. Противопоказания: не принимать ДД при высоком артериальном давлении.

#### **Диетические добавки актопротекторного действия**

К ДД с выраженными актопротекторными свойствами можно отнести отечественные препараты "Энергомакс Антихот" и "Оптимайзер".

"Энергомакс Антихот" (линия "Энергомакс", Украина) — актопротектор из группы производных бензимидазола, адаптоген; повышает физическую работоспособность, психоэмоциональную устойчивость, сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам внешней среды, в том числе к воздействию климатических параметров, способствует ускорению восстановительных процессов. В состав "Энергомакс Антихот" входят



2-этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил), кальция пантотенат, мицелий гриба Рейши. Действие препарата состоит в стимуляции биосинтеза белка в печени, почках, тонком кишечнике и в меньшей мере — в скелетных мышцах, сердце, головном мозге. Основную массу вновь синтезированных белков составляют белки — ферменты глюконеогенеза. Этим объясняется быстрый ресинтез глюкозы из пировиноградной и молочной кислот, глицерола и аминокислот, что приводит к уменьшению степени ацидоза, лактацидемии, снижению кислородного долга и быстрой нормализации аэробной продуктивности клеток после физических нагрузок максимальной интенсивности. “Энергомакс Антихот” применяют для повышения физической работоспособности, выносливости и скоростно-силовых способностей у спортсменов, улучшения функционального состояния и самочувствия при многодневных длительных нагрузках, экстренной реабилитации, перед физическими нагрузками и с целью повышения эффекта тренированности. Рекомендован для приема спортсменам, специализирующимся в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости и скоростно-силовых способностей. Эффективен в подготовительный период в целях подготовки организма к восприятию интенсивных физических нагрузок, базовый период для адаптации к интенсивным физическим нагрузкам, при выведении на максимальные объемы общей и специальной работы, для уменьшения отрицательного воздействия интенсивных физических нагрузок на организм спортсмена, профилактики перетренированности. В предсоревновательный период рекомендован для выведения физиологических возможностей спортсменов в фазу суперкомпенсации и удержания ее в соревновательный период. Особенно эффективен для спортсменов, занимающихся такими видами спорта: единоборства, метание молота и диска, толкание ядра, гребля академическая, велосипедный спорт, спортивная ходьба, бег на средние и длинные дистанции, тяжелая атлетика, игровые виды спорта. ДД повышает физическую выносливость человека, особенно в условиях гипертермии и повышенной влажности, улучшает функциональное состояние и самочувствие при изнурительной деятельности. “Энергомакс Антихот” активизирует процессы восстановления трудоспособности после предельных нагрузок и ускоряет процессы адаптации к нагрузкам.

Способ применения и дозировки “Энергомакс Антихот”: во время или после еды по 1 капсуле 2—3 раза в день (максимальная суточная до-

за — 3 капсулы). Рекомендованная схема приема “Энергомакс Антихот” — циклами (3 дня прием, 3 дня перерыв). Для достижения оптимального эффекта прием следует осуществлять курсом до 1 мес, циклами по указанной схеме. Побочные эффекты не выявлены. “Энергомакс Антихот” потенцирует эффект барбитуратов, поэтому не должен назначаться на фоне приема последних; не рекомендуется лицам с язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта. Особенности применения: в процессе приема, особенно на фоне тренировок, рекомендуется употреблять пищу, богатую углеводами, а также принимать аминокислотные смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью.

“Оптимайзер” (линия “Ванситон”, Украина) — ДД, представляющая собой быстродействующий адаптоген-актопротектор, в состав которого входят L-аргинин, L-триптофан, ацетилцистеин, кислота ацетилсалициловая, пиридоксальфосфат, фруктоза или глюкоза, сухая молочная сыворотка. Комплекс биологически активных веществ, входящих в состав препарата, способствует быстрому повышению физической и умственной работоспособности:

Ацетилцистеин — вещество, имеющее муколитические свойства, уменьшает вязкость секретов органов дыхания и поэтому способствует отхождению мокроты, что, в свою очередь, облегчает транспорт кислорода из легких в кровь, а впоследствии и в ткани. Кроме того, ацетилцистеин относится к тиоловым соединениям и проявляет за счет этого антиоксидантные свойства, эффективно защищает различные мембранные структуры клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов, количество которых при стрессовых воздействиях (в том числе и при интенсивных физических нагрузках) всегда закономерно возрастает.

Кислота ацетилсалициловая (аспирин) проявляет жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие, а также улучшает реологические свойства крови, снижает теплопродукцию, что в конечном итоге улучшает поступление кислорода в ткани, в том числе и в работающие мышцы, отодвигает наступление утомления. Особенно важное значение имеет снижение теплопродукции, поскольку известно, что ее увеличение связано с уменьшением ресинтеза АТФ (при больших нагрузках у человека резко возрастают теплопродукция и теплоотдача, которая усложняет работу, повышает энергетический обмен, развивается дефицит АТФ и быстрое утомление).



Важная аминокислота L-аргинин уникальна тем, что в организме она является единственным субстратом для биосинтеза оксида азота (NO), который как универсальная сигнальная молекула вызывает расширение любых сосудов ниже места их сужения. Это автономно поддерживает кровообращение в миокарде, в любых других мышцах, органах и тканях. В условиях интенсивных физических нагрузок потребность организма человека в оксиде азота резко возрастает. Аргинин также принимает участие в синтезе креатина.

L-триптофан относится к ключевым ноотропным аминокислотам. Он триггерно используется в биохимических процессах нейронов головного мозга. Продукты его превращений регулируют активность ГАМК- и серотониновой систем — систем торможения и активации. L-триптофан также является сильным антиоксидантом. При экстремальных ситуациях у людей развивается чрезвычайно высокое психоэмоциональное напряжение, происходит быстрое истощение запасов эндогенного триптофана, что часто приводит к “срыву” психологического статуса, заторможенности, истерическим припадкам, судорогам, неадекватному поведению, снижению скорости и качества умственной работоспособности, концентрации внимания и т. п. Восстановление содержания триптофана тормозит указанные нарушения психоэмоционального статуса человека. В предлагаемом комплексе триптофан обеспечивает защиту ноосферы человека, сохраняет его умственную работоспособность, позволяет быстро анализировать ситуацию, принимать правильные решения. Антиоксидантные свойства триптофана защищают от свободнорадикального повреждения прежде всего нейроны ЦНС.

Витамин B<sub>6</sub> в фосфорилированной форме (пиридоксальфосфат) входит в состав ферментов, которые осуществляют процессы декарбоксилирования и переаминирования аминокислот. Принимает участие в метаболизме триптофана, метионина, цистеина, аргинина, ацетилцистеина, глицина и других аминокислот, способствует ускорению проведения нервных импульсов в головном и спинном мозге, в мышцах, миокарде и других тканях. В результате увеличивается физическая и умственная работоспособность, стабилизируется психоэмоциональная сфера человека, происходит значительное улучшение адаптации к стрессам (стресс-резистентность).

Сухая сыворотка коровьего молока создает в организме человека оптимальные биохимические условия для синергического действия всех ком-

понентов комплекса “Оптимайзер”. Она имеет высокую физиологическую буферную емкость, которая позволяет нейтрализовать большие количества кислых продуктов катаболизма (лактат и др.). Известно, что все биохимические процессы в организме человека происходят при pH 7,7; сдвиг pH в кислую сторону (“закисление”, или ацидоз) происходит на фоне истощения буферных систем организма. Особенно быстро это явление возникает при действии стрессов, при состояниях перетренированности, больших физических и психических нагрузках, которые приводят к утомлению и невозможности продолжать работу. Сыворотка в составе комплекса позволяет увеличить буферную емкость организма человека, продолжить работу в экстремальных условиях, отсрочить развитие ацидоза. Иными словами, сухая молочная сыворотка поддерживает определенное время кислотно-основное состояние тканей и крови физиологическим способом. Буферные компоненты сыворотки коровьего молока абсолютно совместимы с буферами жидкостей организма и внутриклеточными буферными системами, поэтому она естественно увеличивает общую буферную емкость организма человека, что пролонгирует его аэробную работу и отодвигает порог анаэробной работы.

Способ применения и дозировки “Оптимайзера”: одну порцию развести в 150—200 мл очищенной или кипяченой воды, выпить за 1,5—2 ч до начала физических нагрузок. (При приготовлении напитка не использовать соки и минеральные воды.) Повторный прием возможен при необходимости через 12—18 ч. “Оптимайзер” не предназначен для курсового приема, его каждый раз используют однократно для улучшения адаптации к тяжелым физическим нагрузкам — соревнованиям, длительным тренировочным занятиям и пр. “Оптимайзер” будет незаменим для облегчения процесса физиологической адаптации организма к новым физико-химическим факторам, с которыми связано кислородное голодание (работа в высокогорье), воздействие высоких или низких температур. Таким образом, можно рекомендовать прием этой ДД в подготовительный и базовый период, а также в переходный для улучшения процессов восстановления.

#### **Диетические добавки антиоксидантной направленности**

Диетическая добавка “Микрогидрин” производства “Royal BodyCare” (RBC), США, является мощным антиоксидантом на основе кремнезема



(диоксида кремния), способствует нормализации окислительно-восстановительного потенциала жидкостей организма, имеет дезагрегационные свойства, нормализует реологические свойства крови, тем самым предупреждает артериовенозный сброс, способствует прохождению крови через капилляры и вследствие этого интенсифицирует газообмен между кровью и тканями, улучшает оксигенацию тканей, в том числе и работающих мышц. Все это приводит к повышению аэробной работоспособности и улучшению показателей выносливости. При приеме микрогидрина в клетках происходит активный синтез АТФ.

Каждая капсула микрогидрина содержит обогащенный водородом кремний, т. е. соединения кремния и атомов водорода, модифицированные таким образом, что они имеют на внешней оболочке слабосвязанный дополнительный электрон, который легко отдается для нейтрализации свободных радикалов. Микрогидрин на сегодня является единственным антиоксидантом, который в процессе потери электрона не превращается в свободный радикал, а распадается на усвояемые компоненты — соединения кремния, воду, соли калия и магния, вступающие в новые биохимические реакции.

Микрогидрин способствует увеличению структурированности воды и тем самым других жидкостей организма (лимфа, кровь), снижает поверхностное натяжение воды, делая ее биологически более "усваиваемой", что способствует гидратации клеток и тканей и важно для улучшения функционирования клеток.

Способ применения микрогидрина: принимать по 1 капсуле (250 мг) 1 раз в день во время еды, запивая стаканом воды. Можно увеличить прием до 2 раз в день по 1 капсуле. В виде порошка принимать первые 2 дня по 1/2 мерной ложки (250 мг), затем увеличить прием до 1 мерной ложки 2 раза в день (или по рекомендациям врача-диетолога). Препарат всегда следует применять в виде раствора, разводя положенное количество порошка в 250 мл воды. Особые указания: не принимать порошок микрогидрина без воды, а также натощак.

Наиболее известными и употребляемыми мировой спортивной элитой ДД, сертифицированными как антиоксиданты, являются также "Биотад" и линия ДД отечественного производства "Энергомакс". В основном ДД преимущественной антиоксидантной векторности содержат витамины или витаминно-минеральные комплексы.

"Биотад" ("Biomedica Foscam", Италия) — комплексное средство, основным активным веществом которого является восстановленный глутатион (GSH), содержащее, кроме этого, витамины С и Е, кислоту тиоктовую. Продукт является аналогом препарата "TAD-600", рекомендован для приема в ситуациях, связанных с повышенным образованием свободных радикалов.

Восстановленный глутатион вступает в реакцию с большим количеством окисленных органических метаболитов, которые в дальнейшем могут быть легко метаболизированы и элиминированы из организма, защищает клетки от токсического воздействия свободных радикалов путем сохранения целостности и функционального состояния клеточных мембран. Является натуральным трипептидом, состоящим из аминокислот цистеина, глицина и глутамината, присутствует во всех клетках организма, выполняя такие важные функции, как антиоксидантная, детоксикационная, иммуностимулирующая. Витамины С и Е повышают антиоксидантную активность глутатиона, а кислота тиоктовая усиливает антиокислительный эффект всех остальных компонентов.

В спорте "Биотад" для достижения наибольшего эффекта обычно применяется с препаратом езофосфина. Рекомендован на всех этапах спортивной подготовки для приема по 1 капсуле в день (запивать водой). Не содержит запрещенных компонентов и не имеет побочных эффектов.

Диетические добавки энергетической направленности на основе витаминных и витаминно-минеральных комплексов очень широко представлены не только на мировом, но и на украинском рынке спортивного питания, среди них особого внимания заслуживают следующие.

"Энергомакс Рейши Витаминный" (линия "Энергомакс", Украина) — эффективный поливитаминный комплекс, содержащий водорастворимые (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>с</sub>, С, Н, РР и кислоту пантотеновую) и жирорастворимые (А, D<sub>3</sub>, Е) витамины в оптимальных для спортсменов дозах, а также мицелий гриба Рейши. Адаптирован специально для спортсменов, покрывает потребности организма в витаминах, обеспечивает протекание в нем биохимических процессов, что необходимо для сохранения здоровья спортсмена и достижения им высоких спортивных результатов. Обладает антиоксидантным, антигипоксантным, иммуномодулирующим действием, стимулирует энергетический обмен.



Рекомендован "Энергомакс Рейши Витаминный" спортсменам, специализирующимся в различных видах спорта. Показания к применению: спортсменам на обще- и специально-подготовительных этапах подготовительного периода, в соревновательный период; при сезонном гиповитаминозе.

Способ применения и дозировки: по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Не следует превышать рекомендованные дозы во избежание гипervитаминоза по жирорастворимым витаминам. Не следует принимать одновременно с другими поливитаминовыми комплексами.

"Энергомакс Рейши Минеральный" (линия "Энергомакс", Украина) является комплексом, содержащим мицелий гриба Рейши, а также минералы и микроэлементы (йод, железо, марганец, медь, цинк, селен) в оптимальных для спортсменов дозах. Покрывает потребности организма спортсмена в основных минералах и микроэлементах, обеспечивает протекание биохимических процессов, что необходимо для сохранения здоровья спортсмена и достижения им высоких спортивных результатов. Говоря об особенностях состава и действия минерального комплекса, нужно отметить два момента. Во-первых, сбалансированность микроэлементов, что чрезвычайно важно, поскольку передозировка одного микроэлемента может привести к функциональным нарушениям и повышенному выделению другого или нежелательным побочным эффектам. Во-вторых, это особая технология (ноу-хау) производства комплекса, обеспечивающая максимальное усвоение организмом спортсмена, в частности, наличие мицелия гриба Рейши в составе комплекса, что улучшает детоксикационные свойства печени и способствует более эффективному усвоению микроэлементов.

Рекомендован для спортсменов, специализирующихся во всех видах спорта на обще- и специально-подготовительных этапах подготовительного периода, в соревновательный период.

Способ применения и дозировки: по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Не превышать рекомендованные дозы во избежание проявления токсического действия избыточного количества микроэлементов! Не принимать одновременно с другими минеральными комплексами!

#### **Диетические добавки, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты**

Полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в некоторых ДД, а также в продуктах питания, играют важную роль в регулировании и поддержании на оптимальном уровне иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в организме спортсмена. Далее приведены соотношения разных полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК) в некоторых продуктах, рекомендуемых для использования в качестве продуктов спортивного питания (табл. 2.28).

В состав "Энергомакс Рейши Омега-3" входят полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ряда омега-3, такие, как  $\alpha$ -линоленовая (из льняного масла) и эйкозопентаеновая кислота (ЭПК), докозгексаеновая кислота (ДГК) из рыбьего жира холодноводных рыб.

Действие ДД основано на биологических эффектах ПНЖК, которые составляют основу клеточных мембран, обеспечивая их гибкость, текучесть и необходимую проницаемость; регулируют поступление веществ в клетку и препятствуют проникновению чужеродных организмов и соединений; существенно влияют на все процессы, протекающие в клетках, так как являются одними из главных высокоэнергетических молекул в природе. ПНЖК входят в состав мембран клеток серого вещества мозга и сетчатки глаза, обеспечивают нервную передачу между нейронами мозга; улучшают усвоение кальция и магния клетками,

ТАБЛИЦА 2.28 — Соотношения длинноцепочечных жирных кислот в некоторых продуктах, рекомендуемых для спортивного питания

Продукт — источник ДЖК	Процентное соотношение		
	Омега-3	Омега-6	Омега-9
Сафлоровое масло	Следы	75	15
Кукурузное масло	Следы	70	25
Оливковое масло	Следы	10	71
Подсолнечное масло	2	60	25
Соевое масло	7	54	24
Рыбий жир	37	1	13



обеспечивая транспорт этих минералов через мембраны; снижают уровень холестерина и триглицеридов в крови.

Показания к применению “Энергомакс Рейши Омега-3”: синдром хронической усталости, аллергия, депрессия, тревожность, бессонница, расстройство внимания и/или гиперактивность, для укрепления сердечно-сосудистой системы, профилактики артериальной гипертензии и атеросклероза, для снижения уровня холестерина, триацилглицеролов и повышения уровня липопротеинов высокой плотности, повышения потенции и либидо, улучшения состояния кожи, профилактики анемических состояний. Кроме того, полиненасыщенные жирные кислоты ряда Омега-3 необходимы в следующих ситуациях: функциональные расстройства ЦНС, сопровождающиеся снижением уровня психической энергии и интеллектуальных функций, состояние хронической усталости, реабилитация после острых нарушений мозгового кровообращения; переломы костей, трофические язвы. В спортивной практике на всех этапах подготовки применяется для профилактики состояния перетренированности, дисбактериоза, возникающего вследствие нерационального нерегулярного питания и неадекватной фармакологической поддержки, укрепления опорно-двигательного аппарата, подверженного высоким нагрузкам.

Способ применения и дозировки определяют исходя из потребностей и нагрузок и составляют от 1 до 3 капсул 3 раза в день. Дозировка для ежедневного профилактического употребления — 1 капсула 3 раза в день. Не следует принимать избыточные количества ДД, целесообразно дополнять витамином Е.

Особые указания: прием при диабете осуществляется под врачебным контролем; в связи с наличием желчегонного эффекта не рекомендуется при остром холецистите.

Льняное масло “Organic Flax Seed Oil” производства фирмы “SciFit” — высокотехнологичная смесь непредельных омега-кислот растительного происхождения, капсулированный продукт холодного отжима свежего льняного семени, созданный с применением нанотехнологий. Компенсирует несбалансированность рациона питания, улучшает обмен веществ и утилизацию жировой ткани в процессе тренировок, положительно влияет на иммунную систему. Рекомендуется продолжительный курс 2 раза в год — по 3 мес (зима — лето). Принимают по 2—3 капсулы 1 раз в день во время еды. Выпускается в упаковке по 180 капсул, содержащих 1000 мг льняного масла.

### Диетические добавки анаболической направленности

К ДД с преимущественно анаболическим эффектом относят добавки на основе растительных стероидов левзеи сафлоровидной, сапонинов, флавоноидов и алкалоидов *Tribulus terrestris*, продукты, содержащие синтетические производные изофлавонов, и некоторые другие.

Экдистероиды давно зарекомендовали себя как действенные анаболизирующие агенты нестероидной структуры (пластические субстраты), применяемые в спорте высших достижений. Однако имеющиеся на рынке препараты часто содержат экдистерон недостаточной очистки, не исключается и вероятность подделки. Экдистен (препарат) и ДД на основе левзеи сафлоровидной давно известны (российские элтон, леветон и др., украинский и узбекский экдистен), хорошо себя зарекомендовали.

Экдистен (в Украине зарегистрирован в качестве ДД) представляет собой природное соединение стероидной структуры, получаемое из растений, широко применяемых в народной медицине, — рапontiкума сафлоровидного (синоним: левзея сафлоровидная) — *Rhaponticum carthamoidis* (Wild) Jilin (синоним: *Leuzea carthamoidis* D.C.) и живучки туркестанской — *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig., произрастающей в Центральной Азии. Химические свойства и фармакологическое действие экдистена изучены японскими, узбекскими и российскими учеными. По химической структуре фитостероид напоминает гормон линьки насекомых. Кроме фитоэкдистероида экдистена в корневищах левзеи содержатся органические кислоты, смолы, эфирные масла, дубильные и красящие вещества, алкалоиды, витамины, каротин, инулин и другие.

Результаты исследований свидетельствуют, что экдистен является малотоксичным, обладает широким спектром биологического действия. При его введении в организм отмечается выраженный тонизирующий и общеукрепляющий эффекты. Препарат повышает адаптационные возможности организма по отношению к стрессирующим факторам внешней среды, улучшает динамическую работоспособность. По общетонизирующему воздействию экдистен превосходит широко используемый для этих целей препарат сапарал (сумма тритерпеновых гликозидов из аралии маньчжурской).

Существенным моментом в механизме действия экдистена является его способность активизировать процессы биосинтеза белка в раз-



личных органах и тканях аналогично известным стероидным анаболическим препаратам (неробол, ретобол). Однако, имея принципиально другой механизм анаболического действия, экдистен, в отличие от анаболических андрогенных стероидов, не обладает присущими им гормональными эффектами: андрогенным, тимолитическим, антигонадотропным и др., часто затрудняющими использование этих препаратов, особенно у женщин и детей. Помимо белкового обмена, экдистен также оказывает позитивное влияние на углеводно-фосфорный и липидный метаболизм. Под его влиянием наблюдается накопление в органах и тканях гликогена и макроэргических фосфорных соединений (АТФ и креатинфосфата), отмечается четкий гипохолестеролемический и гипотриацилглицеролемический эффект.

Во всех случаях применения препарата не было отмечено никаких побочных явлений. При использовании в практике спортивной подготовки у экдистена наблюдалось достаточно выраженное общетонизирующее воздействие на организм, особенно у спортсменов во время интенсивных тренировочных нагрузок. При этом при испытании на спортсменах 90 % получивших экдистен (всего их было 112 человек) отмечали более быстрое исчезновение чувства усталости, апатии, улучшение переносимости нагрузок в таких видах спорта, как легкая атлетика (прыжки, бег на средние дистанции), плавание, фигурное катание на коньках, скоростной бег на коньках, лыжные гонки. В ряде случаев, когда возникала необходимость в значительном увеличении дозы экдистена (наблюдение над спортсменами — метательницами и тяжелоатлетами, где препарат использовался в дозе до 100 мг в сутки), его положительный специфический эффект не сопровождался никакими токсическими явлениями.

Во всех экспериментах клинко-лабораторными исследованиями подтверждалось увеличение массы тела, содержания гемоглобина и эритроцитов, повышение содержания общего белка в сыворотке крови, понижение концентрации мочевины. При антропометрических исследованиях лиц, многократно принимавших экдистен, отмечено анаболическое действие препарата, которое выражалось в увеличении мышечной массы при незначительном снижении общего и подкожного жира.

Экдистен также эффективен в практике медико-биологической коррекции спортивной деятельности, особенно в тех случаях, когда необходимо улучшить скоростно-силовые качества и

повысить функциональное состояние мышечной системы. Применение экдистена спортсменами не противоречит требованиям антидопингового контроля, поскольку в отличие от стероидных анаболических препаратов, относящихся к Списку запрещенных веществ и методов, экдистен, оказывая анаболическое воздействие, не проявляет характерных для них гормональных эффектов (прежде всего андрогенного).

Выпускается в таблетках по 5 мг (содержание действующего начала — 98 %, кроме этого в таблетках содержатся туркестерон и циастерон, усиливающий эффект основного действующего начала) и в виде жидкого спиртового экстракта. Экстракт левзеи принимают по 15—20 капель в день в течение 20 дней, а экдистен — по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 20 дней.

Широко употребляемая в настоящее время в спорте высших достижений форма ДД “РУС ОЛИМПИК” (Россия) является смесью экдистеронов — фитогормонов, стимулирующих синтез белка в организме. При разработке состава “РУС ОЛИМПИК” по новым технологиям был получен экстракт из корней левзеи, который очищен и дополнен комплексом других компонентов, способствующих более эффективному синтезу белка в организме. Введение в препарат комплекса аминокислот из растительного сырья и сублимата черной смородины позволило увеличить анаболический эффект и активацию иммунной системы организма. Этому также способствуют сбалансированные комплексы витаминов и минеральных солей, присутствующих в препарате.

“РУС ОЛИМПИК” является адаптогенным биостимулятором с выраженным анаболическим действием, по биологической активности превосходит многие мировые аналоги. Рекомендован для применения на обще- и специально-подготовительном этапах подготовительного периода, непосредственно перед соревнованиями. Побочных эффектов не обнаружено.

Эффективным и проверенным нестероидным анаболизирующим агентом на основе экдистеронов является “СинтраЕС” (“SyntraEC”) производства “Syntrax Innovation” (США), содержащий в одной порции ДД (1 капсула) 200 мг изоинокостерон(20-гидрокси-β-экдистерон). Представляет собой 20-β-экдистерон, наиболее действенное соединение экдизонового ряда с высокой степенью очистки, соответствующей фармакопейным требованиям. Доза активного вещества в капсуле достаточно большая, не рекомендуется применять более 2 капсул в день. “Син-



траЕС" не входит в Список запрещенных веществ и методов, не содержит примесей запрещенных препаратов. В сочетании с некоторыми средствами может сильно влиять на эластичность мышц (так называемая крепатура или зажимание), однако снижение дозы эту проблему устраняет. Применяется преимущественно в подготовительный период. Не дает побочных эффектов.

"Энергомакс Трибулус" (линия "Энергомакс", Украина) — ДД, действующим началом которой являются сапонины, а также флавоноиды и алкалоиды растения *Tribulus terrestris* (якорцы стелящиеся) — индуктора выработки эндогенного тестостерона, иммуномодулятора, стрессо-протектора; проявляет гиполипидемическое действие. *Tribulus terrestris* широко используется как натуральное средство для лечения сексуальной дисфункции и различных мочеполовых расстройств. Биологически активные вещества этого растения могут поддерживать естественный уровень тестостерона путем увеличения производства лютеинизирующего гормона (ЛГ), который регулирует производство тестостерона через стимуляцию клеток Лейдига в гонадах, и высокие уровни ЛГ совпадают со свободными или несвязанными уровнями тестостерона. За счет стимуляции выработки тестостерона "Энергомакс Трибулус" повышает потенцию, улучшает эрекцию, увеличивает подвижность сперматозоидов, за счет снижения уровня липидов предотвращает развитие атеросклероза. Препарат оказывает мягкое мочегонное действие. Есть данные, что препараты *Tribulus terrestris* еще в 60-е годы XX в. использовали болгарские тяжелоатлеты, а впоследствии — культуристы.

В отличие от прогормонов и анаболических стероидов, препараты *Tribulus terrestris* вообще и "Энергомакс Трибулус" в частности не являются допинговыми и поэтому не запрещены для применения в спорте. "Энергомакс Трибулус" используют для повышения физической работоспособности и бойцовских качеств у спортсменов, выносливости, силовых показателей, улучшения функционального состояния и самочувствия при многодневных длительных нагрузках. Он эффективен для повышения хронически сниженного уровня тестостерона после приема высоких доз анаболических стероидов, при этом результат проявляется уже в течение первой недели приема.

Наиболее эффективно принимать суточную дозу (2—4 капсулы) "Энергомакс Трибулус" в 2 приема с интервалом 12 ч — утром (в 5.00—6.00 часов) и на ночь за 1 ч до еды в течение 1—2 нед, после чего целесообразно сделать

перерыв длительностью 4—5 дней. Суммарная длительность приема — 3 мес. Не рекомендуется принимать женщинам и подросткам ввиду возможного развития нежелательной и преждевременной андрогенизации.

"Трибестерон 1500" ("TribeSterone 1500") — также высокоэффективный функциональный продукт с анаболическими свойствами, содержащий в одной порции (2 капсулы) продукта *Tribulus Terrestris* Ext. №1 (60 % Saponins and 20 % Protodioscin) — 750 мг, *Tribulus Terrestris* Ext. №2 (40 % Saponins and 10 % Protodioscin) — 750 мг.

Трибестерон положительно влияет на работоспособность, особенно на фоне накопившейся усталости. Считается, что это связано с увеличением выработки собственного тестостерона. Количество средств на основе трибестерона исчисляется десятками, однако их эффективность связана с качеством экстракции из трибулуса и дальнейшей очистки. SciFit предлагает два наиболее качественных и сбалансированных экстракта (№1 и №2) с широким спектром действия, в том числе и на женский организм. Принимать по 1—2 капсулы 2—3 раза в день. Для достижения наилучших результатов рекомендуется принимать ДД сразу после сна, днем и перед отходом ко сну.

"Трибувар™" ("Tribuvar", фирма "SAN", США) содержит высококачественный экстракт *Tribulus Terrestris* (45 % сапонинов фуростанаола). Атлеты применяют Tribuvar™ для стимуляции синтеза белков путем поддержки положительного азотного баланса. Препарат также стимулирует более быстрое восстановление после тренировок. На протяжении многих лет некоторые всемирно известные атлеты бывшего СССР с успехом широко применяли Tribuvar™. Его естественный и безопасный состав делает Tribuvar™ пищевой добавкой номер один, не имеющей недостатков, таких, как токсичность и побочные эффекты. В 1 капсуле содержится 500 мг экстракта *Tribulus terrestris* болгарского производства. Принимать по 1—2 капсуле 1—4 раза в день, лучше во время еды.

"Виралоид" ("Viraloid", фирма "Vyotech", США) — разработка Австралийского института физиологических наук, безусловный лидер среди натуральных препаратов, предназначенных поддерживать механизм выработки высокого количества эндогенного тестостерона. Это смесь стероидных алкалоидов, называемых "diosgenins", экстрагируемых из редких стеролосодержащих растений. В отличие от других тестостероновых бустеров, которые вызывают лишь кратковременный скачок тестостерона, уникальная эффек-



гивность "Виралоид" обусловлена значительным пролонгированным действием. При использовании ДД во время тренировочного цикла уровень тестостерона у спортсменов значительно повышается, что напрямую сказывается на росте мышц и показателях выносливости. Важно, что "синдрома отмены" после прекращения приема этой ДД не наблюдается; уровень тестостерона через некоторое время плавно возвращается к прежним, обусловленным генетическими особенностями, значениям. "Виралоид" не только многократно увеличивает уровень тестостерона в организме, но и активно использует его, в несколько раз повышая чувствительность андрогенных рецепторов. Это означает, что организм включает в метаболизм и абсорбирует как натуральный тестостерон, так и вспомогательные синтетические его композиты, гораздо более эффективно. Использование этой ДД на выходе из "стероидного цикла" позволит атлету сохранить рельефность мышц и не допустить уменьшения их объемов до следующего цикла. Таким образом, ее применение значительно усиливает выработку собственного тестостерона, ускоряет биосинтез белка. Антиэстрогенный эффект "Виралоид" обеспечивает твердость мышц и рельефность мускулатуры, усиливает чувствительность андрогеновых рецепторов.

Содержание активных веществ в одной капсуле *Viraloid™* — 200 мг специального экстракта алкалоидов из *Puncture Vine* и *Dioscorea Machrostachya/Vilosa*.

Рекомендации по применению "Виралоид": по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, при массе тела более 80 кг принимать по 2 капсулы 2 раза в день.

"Метокси-7" ("Methoxy-7") — ДД производства фирмы "BioTest" (США), действующим веществом которой является 5-метил-7-метоксиизофлавоны в виде эфира с длинной углеводородной цепью.

Это эффективный и проверенный анаболический агент нестероидной структуры. "Метокси-7" не входит в Список запрещенных веществ и методов и не содержит примесей запрещенных субстанций. Используется как в тренировочном, так и соревновательном циклах, но с применением меньших доз в зависимости от индивидуальной чувствительности. Отметим, что изофлавоновый компонент — 5-метил-7-метоксиизофлавоны в виде эфира с длинной углеводородной цепью для продолжительной циркуляции в организме — является гомологом 5-метил-7-пропоксиизофлавона

(иприфлавона), основного действующего компонента Проксилон (производство "Syntrex Innovation", США). Принимают "Метокси-7" 2—3 раза в день по 1 капсуле во время еды.

Альтернативным средством "Метокси-7" является Ipriflavone (7-изопроксифлавоны) производства "Now".

"Энергомакс Карнимин" (линия "Энергомакс", Украина) — комплекс биологически активных веществ анаболического и липотропного действия, в состав которого входят L-карнитин, таурин, холин, инозитол. Действие его определяется фармакологической активностью составляющих.

**Показания к применению:** для повышения физической работоспособности, выносливости, силовых показателей, улучшения функционального состояния и самочувствия при многодневных длительных нагрузках у спортсменов. ДД также используют при повышенном уровне липидов крови. Является ценным средством для похудения, так как "сжигает" жировую ткань, не затрагивая мышечную. Курс приема ДД циклом 20—30 дней повышает общую и специальную работоспособность у спортсменов, тренирующихся на развитие выносливости в циклических видах спорта (бег на 5000 и 10 000 м, плавание, конькобежный и лыжный спорт), способствует ускорению восстановительных процессов. В скоростно-силовых видах спорта оказывает действие, стимулирующее рост мышц. Эффективна также и в игровых видах спорта (футбол, баскетбол, хоккей на траве); может быть рекомендована спортсменам, специализирующимся в различных видах стрельбы.

**Способ применения и дозировки:** наиболее эффективно принимать по 2 капсулы "Энергомакс Карнимин" 2 раза в день за 30 мин до еды. Курс приема — 20—30 дней, после чего целесообразно делать перерыв длительностью 4—5 дней. Суммарная длительность приема — 3 мес.

**Противопоказанием к применению ДД** является индивидуальная непереносимость, которая может проявиться кожными высыпаниями и другими аллергическими реакциями.

**Побочные эффекты** не выявлены. Несовместимость с продуктами питания, лекарственными средствами и другими продуктами функционального питания не установлена.

"Энергомакс Пантотен" (линия "Энергомакс", Украина) — ДД на основе витамина B<sub>5</sub>, имеет выраженное анаболическое действие, в состав ее входят кислота пантотеновая, кальция пантотенат (препарат витамина B<sub>5</sub>).



Установлено, что “Энергомакс Пантотен” превосходит по анаболическому эффекту все остальные витаминные препараты. Действие ДД обусловлено биологической активностью компонентов. Кислота пантотеновая обладает анаболическим действием, чему способствует ее участие в синтезе Ко-А, значительно снижает основной обмен, что приводит к быстрому росту общей массы тела как результату уменьшения доли окисляемых белков, понижает уровень глюкозы в крови, а это способствует выбросу соматотропного гормона, повышает синтез АТФ, а также ацетилхолина, усиливающего тонус парасимпатической нервной системы и способствующего увеличению силы нервно-мышечного аппарата. Кальция пантотенат усиливает всасывание из кишечника ионов калия и витамина Е, наряду с усилением синтеза ацетилхолина это играет важную роль в процессе усиления мышечного сокращения; усиливает синтез стероидных и других гормонов и гемоглобина. Кальция пантотенат рекомендуется принимать во время максимальных тренировочных нагрузок в подготовительный и соревновательный период — как антистрессовое средство, в первую очередь лицам, для которых характерна повышенная тревожность. Седативное (успокаивающее) действие кальция пантотената усиливается при совместном назначении с витамином U (метилметионинсульфония гидрохлорид).

“Энергомакс Пантотен” является средством “экономизирующего действия”, так как делает работу организма более экономичной, участвует в важнейших реакциях переноса энергии и фосфорных соединений, улучшает работу печени и способствует выведению токсинов, алкоголя, ядов и лекарственных веществ из организма, обладает выраженными радиозащитными свойствами, увеличивая выведение радиоактивных веществ из организма в 2 раза.

**Показания к применению:** как дезинтоксикационное, антистрессовое, антиаллергическое, противовоспалительное и общеукрепляющее средство.

**Способ применения и дозировки:** наиболее эффективно принимать по 2 капсулы ДД 2 раза в день за 30 мин до еды. Курс приема — 20—

30 дней, после чего целесообразно повторить курс длительностью 4—5 дней. Суммарная длительность приема — 3 мес

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость, которая может проявиться кожными высыпаниями и другими аллергическими реакциями.

**Побочные эффекты** не выявлены, несовместимость с продуктами питания, лекарственными средствами и другими продуктами функционального питания не установлена.

Новым нестероидным анаболическим комплексом недопингового характера на основе аминокислот является ДД “Аргинин + орнитин (капсулы)”, позитивно влияющая на метаболические синтетические процессы.

Основное анаболическое действие составляющих ДД — аргинина, орнитина и витамина В<sub>6</sub> — опосредуется через эндокринную систему организма и выражается в увеличении мышечной массы. Состав ДД приведен в таблице 2.29.

Аминокислоты аргинин и орнитин в свободной форме способствуют увеличению выработки в гипофизе гормона роста (соматотропина). В свою очередь, повышенное содержание последнего увеличивает биосинтез белка, усиливает использование азота в мышечной ткани, способствует сжиганию излишнего жира и стимулирует активный рост мышечных клеток. Кроме того, орнитин способствует выделению в кровяное русло инсулина и проявлению его анаболических свойств.

Аргинин способствует детоксикации и выведению аммиака, участвует в процессах образования коллагена, стимулирует иммунную систему, предотвращает физическую и умственную усталость, выступает в качестве гепатопротектора, способствует синтезу гликогена в печени и мышцах. Витамин В<sub>6</sub> принимает участие в метаболизме аминокислот, оптимизируя тем самым аминокислотный состав организма и усиливая опосредованное через гормон роста и инсулин анаболическое действие аргинина и орнитина. Проявление максимальной активности гормона роста наблюдается во время сна и физических нагрузок, поэтому комплекс рекомендуется принимать перед

ТАБЛИЦА 2.29 — Компоненты и их содержание в ДД “Аргинин + орнитин (капсулы)”

Наименование субстанции	Содержание в одной капсуле		Количество в порции (2—3 шт.), мг
	%	мг	
L-аргинин	66,5	1000,0	2000,0—3000,0
L-орнитин	33,2	500,0	1000,0—1500,0
Витамин В <sub>6</sub>	0,3	4,0	8,0—12,0



сном и перед физическими нагрузками тренирующимся спортсменам и лицам, стремящимся сбросить лишний вес.

*Показания к применению* в практике спортивной подготовки: в подготовительный период при интенсивных тренировочных нагрузках, направленных на улучшение силовых показателей, наращивание мышечной массы и сжигание жира. Эффективен у спортсменов, специализирующихся в циклических, скоростно-силовых видах спорта и спортивных единоборствах.

*Способ применения и дозировки:* одна порция "Аргинин + орнитин (капсулы)" составляет 2 (при массе тела до 100 кг) или 3 (при массе тела свыше 100 кг) капсулы. Принимать по одной порции за 30—40 мин до начала тренировки и по 3—5 капсул перед сном на голодный желудок, запивать водой или соком, но не жидкостью, содержащей белок (молоко и молочные продукты). Комплекс хорошо сочетается с добавками, включающими триптофан и таурин.

*Побочные эффекты* не выявлены, несовместимость с продуктами питания, лекарственными средствами и другими ДД не установлена. Не следует принимать одновременно со сладостями, так как сахар вызывает инсулиновую реакцию, блокирующую высвобождение гормона роста.

*Противопоказанием* для приема "Аргинин + орнитин (капсулы)" является индивидуальная непереносимость.

Наиболее удачная новинка последних лет — ДД анаболической направленности "Нитрикс" ("Nitrix") производства фирмы BSN (США), представляющий собой патентованную смесь следующего состава (на одну разовую дозу, составляющую 3 таблетки): L-аргинин  $\alpha$ -кетоглутарат (AAKG) — 3000 мг, CRTS (Controlled Release Technology & Support System) — 1791 мг, Methocel™ (Micro-Polymer Hydrophilic Ether Matrix), Phosphoplex™ (дикальций фосфат, дикалий фосфат & динатрий фосфат), CEM3™ (креатин этилового эфира малат), L-цитруллин, НАД, кислота фолиевая.

С 2005 г. "Nitrix" входит в десятку самых продаваемых диетических добавок, созданных в последнее время. Высокотехнологичная разработка фирмы BSN — применение нанотехнологий и специальной микрополимерной рецептуры приготовления смесей — позволила обеспечить наиболее эффективную циркуляцию и растянутый во времени транспорт азотсодержащих соединений в мышечных тканях. Эта технология — совместная разработка фирм BSN и Dow Chemical, запатентованная под названием CRTS (Controlled

Release Technology and Support System). Прием "Нитрикс" сопровождается очень заметным усилением анаболического эффекта ("мышечной волюмизации") нестероидных средств, таких, как Виралоид, Экдистерон, Проксилон, Метокси-7.

Ограниченный опыт применения "Нитрикс" высококласными спортсменами показал, что это действительно перспективная недопинговая ДД, обладающая выраженным анаболическим эффектом, помогающая переносить жару и духоту при соревнованиях в залах, увеличивающая выносливость при занятиях циклическими видами спорта.

Выпускается в упаковке по 180 таблеток. Применяют 3 раза по 3 таблетки ежедневно (при массе тела более 90 кг — 3 раза в день по 4 таблетки) натощак за 30—40 мин до завтрака, обеда и ужина.

Альтернативой этой ДД является "Nitrox II" производства фирмы SciFit (США).

#### **Диетические добавки, используемые в качестве пластических субстратов**

Высокой эргогенной направленностью обладают также нутрицевтики и парафармацевтические средства, стимулирующие пластические процессы. В первую очередь — это ДД, имеющие в своей основе аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA). Это незаменимые аминокислоты, которые необходимо включать в диету. Тяжелотелы и культуристы признают важность диеты, богатой BCAA, так как они могут увеличивать синтез белков и подавлять распад мышечных тканей. Незаменимые аминокислоты легко окисляются во время интенсивной физической нагрузки, поэтому добавка BCAA к рациону может играть значительную роль в регулировании общей массы тела и сохранении мышечной массы.

Представители BCAA — L-валин, L-лейцин и L-изолейцин — незаменимые аминокислоты, которые составляют примерно 20 % в структуре белков мышц и необходимы для быстрого восстановления мышечных волокон и повышения мышечной выносливости при интенсивных физических нагрузках, стрессах. Действуя синергично, они улучшают обмен в мышечной ткани и являются источниками энергии, а также способствуют восстановлению костей, кожи, мышц, поэтому рекомендуется принимать их во время интенсивных тренировочных нагрузок (подготовительный период), в переходный (восстановительный) период, после травм и операций.

Лейцин несколько снижает уровень сахара в крови и стимулирует выделение гормона роста. Изолейцин необходим для синтеза гемоглобина,



а также регулирует уровень сахара в крови и процессы энергообеспечения. Метаболизм изолейцина происходит в мышечной ткани. Валин оказывает стимулирующее действие и необходим для метаболизма в мышцах, восстановления поврежденной ткани. Указанные незаменимые аминокислоты предназначены для поддержания нормального обмена азота в организме. L-глутамин является заменимой аминокислотой, в обычных условиях она синтезируется в организме из других аминокислот, но в условиях стресса (при высоких физических и/или психоэмоциональных нагрузках) ее биосинтез в организме резко снижается. В этих ситуациях она крайне необходима организму, поэтому ее дополнительный прием, особенно перед нагрузками, повышает выносливость и иммунитет, стимулирует биосинтез белка, оказывает антикатаболический эффект, активизирует процессы энергообеспечения. Высокая насыщенность организма L-глутамином (экзогенного характера) способствует быстрой релаксации скелетно-мышечных тканей после нагрузок, L-глутамин уменьшает состояние "крепатуры" и судорог, повышает энергетику центральной нервной системы (снимает состояние торможения), является энергетическим топливом при работе на выносливость; стимулирует память и концентрацию внимания; является переносчиком аминокислот; участвует в биосинтезе триптофана, гистидина, пуринов, рибофлавина, фолиевой кислоты, повышает умственную работоспособность.

Представитель отечественных продуктов этой направленности — "Ванситон-ВСАА (капсулы)" линии "Ванситон", влияющий на метаболические процессы и являющийся нестероидным анаболическим и антикатаболическим комплексом. Направленность его действия обеспечивают основные компоненты — незаменимые L-аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, валин и изолейцин) и L-глутамин (табл. 2.30).

Фармакологическое действие ДД обусловлено ее компонентами, являющимися дополнительным источником незаменимых аминокислот и

L-глутамина для оптимизации белкового обмена. Витамин B<sub>6</sub> принимает участие в метаболизме аминокислот, оптимизируя тем самым аминокислотный состав организма и усиливая анаболическое и антикатаболическое действие L-лейцина, L-валина, L-изолейцина и L-глутамина. Комплекс устраняет дисбаланс аминокислот, являющийся одной из причин развития печеночной энцефалопатии, улучшает функции головного мозга при латентной и клинически выраженной печеночной энцефалопатии.

"Ванситон-ВСАА (капсулы)" рекомендуется применять в качестве анаболического и антикатаболического средства для оптимизации белкового обмена, увеличения мышечной массы и силовых показателей на обще- и специально-подготовительных этапах подготовительного периода, а также непосредственно перед стартами. Может использоваться представителями практически всех видов спорта, особенно бодибилдерами, пауэрлифтерами, тяжелоатлетами, а также лицами, занимающимися оздоровительной гимнастикой (фитнес, шейпинг), танцами.

**Способ применения и дозировки:** в среднем одна капсула на 10 кг массы тела (одна порция содержит 6—10 капсул). Принимать по одной порции за 30—40 мин до тяжелой физической нагрузки и по одной порции после нее.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов ДД; врожденные нарушения метаболизма, особенно нарушения метаболизма аминокислот с разветвленной цепью (болезнь "кленового сиропа"); нарушения функции почек.

**Побочные эффекты** не выявлены, компонентов, относящихся к Списку запрещенных веществ и методов, не содержит. Несовместимость с продуктами питания, лекарственными средствами и другими ДД не установлена.

Сравнительно новая ДД украинского производства линии "Ванситон" "Макс Амино" влияет на метаболические процессы и обладает мощным нестероидным анаболическим и

ТАБЛИЦА 2.30 — Компоненты и их содержание в ДД "Ванситон-ВСАА (капсулы)"

Наименование субстанции	Содержание в одной капсуле		Количество в порции (6—10 шт.), мг
	%	мг	
L-Leucine	41,63	250,0	1500,0—2500,0
L-Valin	24,97	150,0	900,0—1500,0
L-Isoleucine	16,65	100,0	600,0—1000,0
L-Glutamine	16,65	100,0	600,0—1000,0
Vitamin B <sub>6</sub>	0,1	0,6	3,6—6,0



антикатаболическим действием, которое обеспечивают входящие в ее состав незаменимые аминокислоты с разветвленной цепью (L-лейцин, L-валин и L-изолейцин), L-аргинин, калия оротат и рибоксин (табл. 2.31).

Эта ДД также является дополнительным источником незаменимых аминокислот с разветвленной цепью, а также L-аргинина, калия оротата и рибоксина, участвующих в оптимизации белкового и нуклеинового обмена; L-валин, L-лейцин и L-изолейцин необходимы не только для быстрого восстановления мышечных волокон и повышения мышечной выносливости при интенсивных физических нагрузках, но и для коррекции психоэмоционального состояния при стрессах. L-Аргинин — заменимая аминокислота, важный компонент обмена веществ в мышечной ткани, способствует поддержанию оптимального азотного баланса в организме, участвуя в транспортировке и обезвреживании избыточного азота. Аргинин помогает снизить массу тела, так как вызывает некоторое уменьшение запасов жира в организме. Оказывает стимулирующее действие на выработку инсулина поджелудочной железой в качестве компонента вазопрессина (гормона гипофиза) и стимулирует выработку гормона роста. Аргинин способствует иммуномодуляции за счет стимуляции вилочковой железы (тимуса), которая вырабатывает Т-лимфоциты. В соединительной ткани и коже также находится большое количество аргинина, поэтому увеличение его концентрации позитивно влияет на белковый обмен после спортивных травм, ускоряя эпителизацию тканей. Дополнительный прием аргинина улучшает усвоение молочных белков, для которых он является лимитирующей аминокислотой.

Витамин B<sub>6</sub> принимает участие в метаболизме аминокислот, оптимизируя тем самым аминокислотный состав организма и усиливая анаболическое и антикатаболическое действие

L-лейцина, L-валина, L-изолейцина, L-глутамина и L-аргинина. Калия оротат и рибоксин (инозин) являются предшественниками пиримидиновых и пуриновых оснований и, стимулируя биосинтез нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), увеличивают образование белка, в том числе и в мышечной ткани. Рибоксин, кроме того, может рассматриваться как предшественник АТФ, является мощным кардиопротектором, эффективно защищает сердечную мышцу от стрессовых повреждений при интенсивных физических нагрузках. Он также устраняет дисбаланс аминокислот, являющийся одной из причин развития печеночной энцефалопатии, улучшает функции головного мозга при латентной и клинически выраженной печеночной энцефалопатии, защищает миокард от стрессовых повреждений. В связи с изложенным ДД "Макс Амино" можно использовать в качестве эффективного анаболического и эргогенного средства.

Рекомендуется для оптимизации белкового обмена, увеличения мышечной массы и силовых показателей при интенсивных тренировочных нагрузках (подготовительный период), а также в восстановительный период и после травм и операций. Может использоваться представителями всех видов спорта, но особенно показан тяжелоатлетам, бодибилдерам, пауэрлифтерам, а также лицам, занимающимся оздоровительной гимнастикой (фитнес, шейпинг), танцами. Эффективен и как дополнительный источник незаменимых аминокислот для поддержания функционального состояния центральной нервной системы, улучшения координации и концентрации внимания, поэтому с успехом может использоваться представителями игровых видов спорта, спортивных единоборств, сложнокоординационных видов.

Способ применения и дозировки: одна порция содержит 6—10 капсул (таблеток), одна капсула (таблетка) рассчитана в среднем на 10 кг массы тела. Принимать по одной порции за 30—40 мин

Таблица 2.31 — Компоненты и их содержание в ДД "Макс Амино"

Наименование субстанции	Содержание в одной капсуле		Количество в порции (6—10 шт.), мг
	%	мг	
L-лейцин	15,38	120,0	7200,0—1200,0
L-валин	12,80	100,0	600,0—1000,0
L-изолейцин	10,24	80,0	480,0—800,0
L-глутамин	40,97	320,0	1920,0—3200,0
L-аргинин	10,88	85,0	5100,0—850,0
Витамин B <sub>6</sub>	0,51	4,0	24,0—40,0
Калия оротат	4,10	32,0	192,0—320,0
Рибоксин (инозин)	5,12	40,0	240,0—400,0



до начала тренировки или тяжелой физической нагрузки и по одной порции после окончания.

**Противопоказания** — как и для предыдущей ДД.

**Побочные эффекты** не выявлены, несовместимость с продуктами питания, лекарственными средствами и другими ДД не установлена.

Зарубежным представителем ДД на основе аминокислот с разветвленной цепью является **"BCAA-Pro"** производства фирмы **"SAN"** (США) — высокоэффективная формула, содержащая незаменимые аминокислоты с разветвленными цепями L-лейцин, L-изолейцин и L-валин, а также L-глутамин, самую распространенную из аминокислот, найденную в ткани скелетных мышц. В состав **"BCAA-Pro"** входят также витамин С, витамин B<sub>6</sub>, лизофосфатидилхолин и метоксиизофлавоны. В формулу **"BCAA-Pro"** добавлен L-глутамин для синергетической работы с ВСАА, чтобы предотвратить атрофию мышц и увеличить объем мышечных клеток. К тому же включение витаминов B<sub>6</sub> и С и лизофосфатидилхолина способствует всасыванию аминокислот в кровь. Кроме того, в формулу **"BCAA-Pro"** входит метоксиизофлавоны, который, благодаря своему действию на распределение питательных веществ и снижение уровня основного стрессового гормона кортизола, способен сохранять мышечную массу. **"BCAA-Pro"** можно эффективно использовать между тренировками для увеличения синтеза белков, сохранения массы тела.

В одной порции (5 капсул) продукта содержится (мг): L-лейцина — 1000, L-глутамина — 1000, L-изолейцина — 600, L-валина — 600, 5-метил-7-метоксиизофлавона — 200, витамина С — 200, витамина B<sub>6</sub> — 10, лизофосфатидилхолина — 100.

Рекомендации по употреблению: принимать по 2—5 капсул 1—3 раза в день, лучше перед тренировкой и после нее и/или во время приема пищи.

Одним из рекомендуемых для применения в спорте высших достижений и широко используемых в зарубежной спортивной практике является ДД пластической векторности **"Dymatize Super amino 4800"** (**"BIOMAN"**, Германия). Изучение его было проведено на этапах подготовки и в стендовом исследовании российскими учеными.

**"Dymatize Super amino 4800"** представляет собой рациональную смесь аминокислот (мг): L-аланина — 65, L-аспартата — 1575, L-глутаминовой кислоты — 2562, L-гистидина — 324, L-лейцина — 1305, L-метионина — 231, L-пролина — 861, L-треонина — 801, L-тирозина — 450, L-аргинина — 726, L-цистеина — 234, глици-

на — 441, L-изолейцина — 825, L-лизина — 1086, L-фенилаланина — 582, L-серина — 763, L-триптофана — 246, L-валина — 795, т. е. содержит практически полный набор аминокислот, необходимый для синтеза белка. Этим и объясняется его эффективность для коррекции функциональной белковой недостаточности в организме спортсменов, подвергающихся чрезмерным физическим нагрузкам. Принимать препарат рекомендуется при занятиях бодибилдингом, шейпингом, а также другими видами спорта, нацеленными на развитие выносливости. Компонентов, относящихся к Списку запрещенных веществ и методов, **"Dymatize Super amino 4800"** не содержит.

Обладая антиоксидантным действием, этот препарат способствует повышению работоспособности спортсмена, ускоряет восстановление после нагрузок. Курсовой прием этой ДД мобилизует на энергетические нужды липидные депо организма, что свидетельствует о выраженном анаболическом действии. Судя по характеру и длительности нагрузок в стендовом эксперименте, препарат действует в аэробно-анаэробной зоне энергетического обмена. Кроме того, применение его предотвращает снижение массы тела у спортсменов в период интенсивных физических нагрузок, не препятствуя снижению жировой массы при тренировочных нагрузках большого объема и интенсивности. У обследованных контрольной группы, получавших плацебо, происходило достоверное снижение массы тела и мышечной массы.

#### **Диетические добавки для улучшения энергообеспечения**

В первую очередь это продукты, содержащие энергетические фосфаты и их предшественники. Из этой группы ДД наиболее распространены продукты креатина в чистом виде или же в виде смесей с другими веществами.

Креатин представляет собой вещество, обнаруженное в организме человека и животных более 150 лет назад, которое синтезируется из трех аминокислот: глицина, аргинина и метионина. Образуется он в печени, почках, поджелудочной железе и накапливается в тканях в виде высокоэнергетического соединения — креатинфосфата (КФ); до 95 % креатина поступает в скелетные мышцы. Общее содержание его в организме составляет около 120 г. Ежедневно человеку необходимо приблизительно 2 г креатина, причем 1 г его поступает с пищей (прежде всего, при потреблении мяса и рыбы), а остальное количество организм вырабатывает самостоятельно. В норме уровень креатина



в скелетных мышцах составляет 125 ммоль·кг<sup>-1</sup>. Под влиянием приема препарата креатина эти параметры можно повысить максимально до 169 ммоль·кг<sup>-1</sup>. Этот дополнительный резерв способствует восстановлению и повышению содержания КФ в мышцах, а следовательно, и проявлению максимальной активности в течение более продолжительного времени. Креатин используется в достаточно высоких дозах для улучшения работоспособности при коротких нагрузках (спортсмены принимают ежедневно до 20 г креатина, что соответствует 10-кратному его количеству, которое синтезируется в организме и поступает с пищей) при краткосрочных физических нагрузках высокой интенсивности клетка может выполнять анаэробную работу в течение более продолжительного промежутка времени, чем в том случае, если бы поставщиком энергии был только АТФ.

Повышение работоспособности вследствие использования креатина у животных и человека в условиях краткосрочных нагрузок в настоящее время подтверждено результатами научных исследований и поэтому не вызывает сомнений, в то же время мало известно о механизмах регуляции аккумуляции креатина в организме. Положительный эффект креатина не уточнен относительно того, был ли он связан с приемом препарата на фоне нормального его содержания в организме или же на фоне его дефицита, т. е. с восполнением содержания креатиновых депо до оптимального уровня.

Применение креатина уже давно не ограничивается большим спортом. На основании сведений, полученных спортивной медициной, удалось включить использование креатина в качестве поддерживающей терапии при нервно-мышечных заболеваниях. Креатин оказался полезен при лечении травм после несчастных случаев или операций. Все большее количество хирургов и физиотерапевтов применяют сегодня это средство для сокращения реконвалесценции и быстрого восстановления мускулатуры. Наконец, креатин нашел широкое применение в гериатрии, где отмечены ощутимые результаты у пациентов, которые питались в основном хлебом и кофе и жаловались на постоянную усталость.

К настоящему времени стали известны некоторые побочные эффекты применения креатин-добавок в сфере спорта. Они касаются, прежде всего, повышенного тонуса мышц, который может вызвать склонность к судорогам, однако это относительно просто устраняется приемом магния сульфата.

Из-за особенностей действия креатина его часто называют легальным допингом (существует точка зрения, что он занимает промежуточное положение между допингом и естественным вспомогательным фактором). Это неправильно по двум причинам: во-первых, допинг никогда не может быть легальным, во-вторых, такое определение не подходит к натуральному веществу, которое абсолютно безвредно и поступает в организм с обычной пищей.

Представленные на мировом рынке спортивного питания препараты креатинмоногидрата имеют разное качество. Лабораторный анализ, выполненный по заказу в Германии, обнаружил разницу по содержанию и степени чистоты в различных препаратах креатина, представленных на рынке. Два из них содержали большое количество примеси диациндиамида, в связи с чем были изъяты из продажи. Дешевые препараты — это чаще всего товары низкого качества, поступающие из китайских провинций. Почти все ходовые продукты содержат только креатина моногидрат и не включают добавок глюкозы, необходимых для его абсорбции и транспортировки в мышечные клетки.

“Креапур” — ДД, представляющая собой креатина моногидрат в капсулах, содержащих 700 мг его, или в порошке. Препарат является зарегистрированной торговой маркой креатина моногидрата немецкой компании “Degauss AG” — мирового лидера в производстве продуктов, содержащих креатина моногидрат. Продукт протестирован на отсутствие вредных добавок, таких, как креатинин (CRN), дициандиамид (DCD), дигидротриазин (DHT).

В спортивной практике употребление креатина моногидрата способствует увеличению силы и выносливости, ускоренному росту мышечной массы. Уже в первые дни приема этого препарата заметно снижается утомляемость мышц и накопление в них молочной кислоты, что позволяет проводить более насыщенные и интенсивные тренировочные занятия.

Упаковка содержит 150 или 300 капсул; в виде порошка — 250 или 500 г. Способ употребления капсул: принимать первые 5 дней (период “загрузки”) по 5 капсул 4 раза в день, в том числе 1 раз за 30 мин до тренировки, запивая соком или водой, далее — по 3 капсулы 2 раза в день, желательно до и после тренировочных занятий или натошак (фаза поддержки).

Способ употребления порошка: смешать 1 ч. ложку с верхом (5 г) с 200—300 мл сока (желательно виноградного) или воды. Принимать первые



5 дней (фаза "загрузки") 4 порции в день, в том числе 1 раз за 30 мин до тренировочного занятия, далее — 1 порцию в день за полчаса до тренировочного занятия или 1 раз в день на голодный желудок (фаза поддержки).

ДД "Креа-энерджи" — продукт на основе креатина моногидрата и декстрозы с добавками таурина,  $\alpha$ -липоевой и аскорбиновой кислот, способный за короткий период создать большие запасы креатина и гликогена в мышечных клетках, значительно повысить скоростно-силовые показатели и выносливость. Эта новая формула углеводной транспортной системы предназначена для поддержания высокой мышечной активности в период длительных нагрузок, а также для быстрого восстановления после интенсивных тренировочных занятий.

Способ употребления: смешать 3 столовые ложки порошка с 250 мл воды, принимать в дни тренировочных занятий 1 порцию за 1 ч до тренировочного занятия и 1 порцию через 15 мин после него; в дни отдыха — 2 порции в день между приемами пищи.

К числу современных ДД, основным действием которых является улучшение энергообеспечения, относятся продукты серии NEOVIS (NEOVIS, NEOVIS+, NEOVISstress) фирмы "Searle" (Италия). Общим для продуктов этой серии является наличие в них высококачественного креатина моногидрата — основного компонента для поддержания и развития скоростно-силовых качеств. Дополнительно в состав ДД включены витамины и минералы, аминокислоты, углеводы и антиоксиданты. Очень важно, что все продукты NEOVIS, в отличие от большинства средств на основе креатина моногидрата, не вызывают задержки жидкости в организме.

Преимуществом продуктов серии NEOVIS является возможность использовать различные сочетания из 2 или 3 продуктов для решения конкретных задач по оптимизации состояния спортсменов. Все продукты этой серии принимают в форме напитка, приготовляемого путем растворения порошка в стакане (250 мл) минеральной негазированной воды, перед нагрузкой либо вне приема пищи. В основном продукты этой серии применяют в циклических и игровых видах спорта для поддержания и развития скоростно-силовых качеств.

Для ускорения восстановления принимают по 1 порошку NEOVIS перед тренировкой и после нее, на ночь добавляется 1 порошок NEOVIS+. С целью мобилизации энергетических ресурсов

накануне и во время соревнований принимают NEOVISstress по 1 порошку 3 раза в день.

В целях поддержания адекватного энергообеспечения представители игровых видов спорта принимают NEOVISstress по 1 порошку 3 раза в день и дополнительно по 1 порошку в перерывах игры, для экстренного восстановления после игры — по 2 порошка на ночь и 1 — утром.

Для повышения скоростно-силовых качеств и скоростной выносливости в подготовительный период назначают NEOVIS+ по 1 порошку 2 раза в день (или по 2 порошка NEOVIS в 250 мл воды) и NEOVISstress — на ночь. Во время соревнований принимают NEOVISstress по 1 порошку 3 раза в день, а непосредственно перед выступлением — еще и NEOVIS+.

Продолжительность приема продуктов серии NEOVIS не должна превышать 2—3 нед. При приеме этих ДД необходимо контролировать массу тела, так как продолжительный прием креатина, усиливая анаболические процессы в мышечных волокнах и соответственно прирост мышечной массы, может увеличивать и общую массу тела. После курса приема серии NEOVIS необходимо сделать перерыв на 7—10 дней.

В составе продуктов NEOVIS не зарегистрировано веществ и компонентов, относящихся к Списку запрещенных веществ и методов.

Высокоэнергетической ДД на основе креатина, ионов калия и магниевой соли фруктозо-1,6-дифосфата является "Реполар" ("Biomedica Foscam", Италия) — аналог езафосфины. Компоненты ДД сами по себе активно участвуют в энергообмене и энергообеспечении. Фруктозо-1,6-дифосфат переносит фосфорные остатки, необходимые для образования АТФ, ион магния важен для нормального осуществления психофизических функций организма. Магниевая соль фруктозо-1,6-дифосфата влияет на метаболизм, делая его более завершенным путем лучшего усвоения глюкозы и увеличения снабжения тканей кислородом. Креатин, содержащийся в "Реполаре", находится в определенной метаболической алкилированной форме (ноу-хау фирмы), что способствует его очень высокой усвояемости. Это позволяет использовать более низкие (по сравнению с чистым креатином) дозы препарата. Ионы калия и магния являются важными компонентами, участвующими в поляризации клеточных мембран, изменяя их проницаемость и таким образом помогая быстро выводить молочную кислоту, накопившуюся при интенсивной мышечной работе, за пределы клетки.



Рекомендуется принимать "Реполар" по 1—2 пакетика в день, предварительно растворив их содержимое в 1/2—1 стакане воды. Не превышать рекомендуемой дневной дозировки!

Прием этой ДД эффективен на всем протяжении годового макроцикла, особенно перед интенсивными физическими нагрузками в подготовительный и соревновательный периоды.

Современным высокоспециализированным анаболическим комплексом для повышения уровня энергообеспечения является "SWOLE" производства фирмы "Syntrax Innovation" (США), аналогов которому практически нет на рынках стран бывшего Советского Союза.

"SWOLE" представляет собой рациональную сухую смесь, содержащую гликоциамин — 500 мг; глюкуронолактона — 1 г; трикреатин малата — 3 г; таурина — 2 г; бетаина безводного — 2 г; гуанидинопропионовой кислоты — 500 мг (из расчета порции 9 г). По составу "SWOLE" можно отнести к креатиновым продуктам третьего поколения.

Характерным отличием комплекса является наличие в его составе принципиально нового креатинового соединения — трикреатин малата. Это высокорастворимый солевой раствор, который содержит яблочную кислоту (малат), входящую в промежуточное звено цикла Кребса, что в данном случае усиливает действие креатина в процессе регенерации АТФ в организме.

В качестве вспомогательного элемента к трикреатин малату добавлены химические предшественники креатина — гликоциамин и бетаин безводный, оказывающие в организме синергическое действие. Гликоциамин и бетаин не только способствуют увеличению естественной выработки креатина в организме, но и сами участвуют в создании запасов макроэргических фосфатов внутри клеток скелетной мускулатуры. Заслуживает внимания также тот факт, что гликоциамин обладает выраженным антигипергликемическим эффектом, сравнимым с действием фармакологического препарата метформина.

Триметилглицина хлорид, содержащийся в ДД "SWOLE", является еще одним компонентом, усиливающим действие трикреатин малата, гликоциамин и бетаин в процессах биосинтеза АТФ.

В формулу "SWOLE" включена аминокислота L-таурин, обладающая свойством волюмизации клеток, сходным с эффектом креатина, она также проявляет инсулиноподобное действие и усиливает транспорт глюкозы и других аминокислот

внутри мышечной клетки, что является основным фактором активизации анаболических процессов в организме.

В результате больших нагрузок организм спортсмена может испытывать недостаток глюкуронолактона — вещества, играющего важную роль в процессе обмена веществ. Глюкуронолактон, входящий в состав комплекса "SWOLE", восполняет этот недостаток, а также способствует удалению из организма токсических продуктов обмена веществ, осуществляя их глюкуронирование.

Для профессиональных атлетов немаловажен тот факт, что гидратация при приеме "SWOLE" происходит только во внутриклеточном пространстве, т. е. применение этого препарата, в отличие от креатина моногидрата, позволяет избежать подкожной задержки воды. Кроме того, как показала практика применения солевых креатиновых растворов, они на 60 % быстрее, чем его водные растворы, всасываются из желудочно-кишечного тракта и не вызывают расстройства желудка. Поскольку известно, что анаболический и восстанавливающий эффекты препаратов креатина возрастают пропорционально скорости всасывания, трикреатин малат занимает среди них по скорости всасывания лидирующую позицию. Комплекс "SWOLE" не содержит допинговых средств и их метаболитов, не имеет противопоказаний. Рекомендуется не превышать суточную дозу ДД.

#### **Диетические добавки восстановительного действия**

С целью лучшего восстановления после интенсивных физических нагрузок до тренировки и/или между приемами пищи применяется "Аэробитин" ("Aerobitine") производства фирмы "SNAC" (США). В состав продукта входят (на 1 капсулу) L-цитруллин — 1000, L-аргинина — 1000, фолиевой кислоты — 200 мкг, R-липоевой кислоты — 20 мг, биотина — 200 мкг, кислоты аскорбиновой — 300 мг, комплекс токоферолов (γ-токоферол — 85 мг, D-α-токоферол — 20 мг, δ-токоферол — 30 мг, β-токоферол — 5 мг). В соответствии с составом ДД проявляет выраженные антиоксидантные и биосинтетические свойства.

Этот препарат считают одним из лучших восстановительных средств последних лет, его широко применяют спортсмены, в частности США, в подготовительный и соревновательный периоды. Курс приема ДД составляет 2 мес, далее следует сделать месячный перерыв. Рекламируется как "средство для уничтожения кислот усталости", поскольку способствует быстрой элиминации



из тканей молочной и пировиноградной кислот. Принимают "Аэробитин" 2—3 раза в день по 2—4 капсулы за 1 ч до тренировки или между приемами пищи. Он не содержит примесей допингового характера и не входит в Список запрещенных веществ и методов.

Эффективным восстановителем, предупреждающим развитие мышечных болей после интенсивных тренировочных и соревновательных нагрузок, является "Антилактат" (линия "Ванситон", Украина) — вещество метаболитного строения, производное янтарной и яблочной кислот. Обладает широким адаптивным спектром действия, обеспечивая повышение устойчивости организма при физических нагрузках в условиях пониженной температуры окружающей среды.

Продукт увеличивает потребление кислорода и глюкозы тканями мозга, печени, миокарда, скелетных мышц, способствует выведению из тканей мышц молочной кислоты, тем самым снимает либо значительно уменьшает так называемую крепатуру и ускоряет восстановление после физических нагрузок (тренировки). В условиях холодового воздействия нормализует энергетический обмен (восстанавливает содержание в тканях АТФ, креатинфосфата, окисленных форм никотинамидных коферментов).

*Показания к применению:* состояние усталости, боли в мышцах ("крепатура") после тренировок; необходимость ускорения восстановления после физических нагрузок (тренировки), адаптации к низким температурам окружающей среды (экспедиции в районы Антарктики и Заполярья, адаптация лиц, проживавших в теплых регионах, к зимним температурам нашего климатического пояса и т. д.). Эффективен у спортсменов, специализирующихся в видах спорта, связанных с проявлением выносливости, особенно зимних, в скоростно-силовых видах спорта и в спортивных единоборствах.

Принимают "Антилактат" в процессе тренировочных занятий (во второй половине) либо после них по следующей схеме: первый прием — 0,5 г (при массе тела до 100 кг) или 1 г (при массе тела свыше 100 кг); последующие приемы — с интервалом 4 ч по 0,5 г, желательно запивать протеиновым напитком. Максимальная суточная доза — 2 г.

Для усиления тренировочного эффекта (сборы, соревнования) рекомендуется прием препарата по указанной схеме курсом во все "рабочие" дни, но не более 10 дней. Для избежания эффекта кумуляции после такого курса следует сделать 5-дневный перерыв, после чего его можно повторить.

В целях повышения адаптации к холоду "Антилактат" принимают внутрь по 0,5 г в капсулах каждые 6 ч, максимальная суточная доза — 2 г.

*Побочные эффекты* не выявлены. Выпускается в капсулах по 0,5 г.

Средствами для ночного восстановления являются "Секретагог-1" и "ЗМА".

"Секретагог-1" ("Secretagogue-one") производства известной фирмы фирмы МНР ("Maximum Human Performance", США) представляет собой смесь сложного состава (запатентованная формула). В одном пакете содержится (мг): субстанция передней доли гипофиза — 25, глюкозамин-кислотно-глюкозный комплекс — 4200, полимеры глюкозы — 1700, аминокислотная смесь (глицин, L-глутамин, L-тирозин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, L-аргинин, пироглютамовая кислота, L-лизин) — 5000, мука белой фасоли — 10.

Полученная формула естественным путем стимулирует выработку гормона роста (hGH) и инсулиноподобных факторов роста (IGF-1), обладает выраженным иммунопротекторным действием. Проявляет свойства эффективного восстановления организма, особенно в ночное время, что, вероятно, связано со снижением выработки мелатонина, однако механизм действия "Секретагог-1" в настоящее время до конца не выяснен, и ДД находится в разработке WADA.

"Секретагог-1" не определяется современными методами антидопингового контроля. Диетическая добавка проверена на спортсменах сборных команд США, показывает высокую эффективность. В упаковке массой 390 г содержится 30 пакетиков по 13 г (порция). Принимается на ночь по одной порции, предварительно разведенной в воде.

"ЗМА" ("ZMA") — продукт функционального питания производства фирмы "SciFit" (США) или "SNAC" (США) следующего состава (на 3 капсулы): цинк (монометионин и аспарат) — 30 мг, магния аспарат — 450 мг. В упаковке — 90 капсул, принимать следует по 2—3 капсулы за 30 мин до сна. Это самая продаваемая диетическая добавка, разработанная фирмой "SNAC/Balco" для спорта.

Выраженное восстановительное действие ДД является результатом целенаправленного подбора компонентов для достижения наибольшей активности каждого ингредиента смеси для получения так называемого эффекта синергизма. Снимает боль и усталость в мышцах в ночное время. При приеме не сочетать с кальцийсодержащими препаратами, не запивать кефиром или молоком.



### **Диетические добавки биорегулирующего действия**

К таким добавкам, обладающим биорегулирующей векторностью, относятся, в первую очередь, цитаминны, бифидо- и лактосодержащие пробиотики.

Новым направлением профилактической медицины стало применение диетических добавок на основе цитаминнов.

Цитаминны представляют собой сбалансированные комплексы биологически активных веществ направленного действия, выделенных из органов и тканей животных — белков, нуклеиновых кислот, микроэлементов и минеральных веществ (меди, цинка, магния, марганца, железа, фосфора, калия, кальция, натрия и др.), витаминов (тиамина, рибофлавина, ниацина, ретинола,  $\alpha$ -токоферола) в легкоусвояемой форме, что обуславливает их высокую пищевую и физиологическую ценность для сбалансированного питания людей всех возрастов. В связи с высоким расходом бионутриентов в процессе интенсивных физических нагрузок они особенно важны для адекватного метаболического обеспечения процессов в организме спортсменов.

Цитаминны, по сути, представляют собой интерполимерные комплексы тканеспецифических белков с РНК и ДНК, они содержат физиологические концентрации минеральных веществ и витаминов в связанной форме и рассматриваются как природные адаптогены, которые оптимизируют обмен веществ тех органов, из которых они выделены (из печени, почек, мозга, поджелудочной железы, иммунных органов, слизистой желудка, легких, хрящевой ткани, органов зрения и др.). Биорегулирующая терапия использует эти сбалансированные нуклеопротеиновые комплексы (цитаминны) направленного органотропного действия, которые обладают "мягким" действием, содержат физиологические концентрации минеральных веществ, микроэлементов и витаминов, что позволяет применять их в качестве природных адаптогенов в комбинации с традиционными средствами терапии, предотвращающих возникновение и развитие различных заболеваний и патологических процессов, ускоряющих реабилитацию больных и восстановление после воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды.

Цитаминны в полной мере отвечают всем требованиям спортивной фармакологии и антидопингового контроля к средствам, применяемым для коррекции функционального состояния

спортсменов в условиях физической нагрузки. Они отличаются безвредностью, безопасностью, отсутствием побочного действия, высокой эффективностью и возможностью сочетания их с другими препаратами. Поскольку цитаминны представляют собой комплексы тканеспецифических белков с нуклеиновыми кислотами, ДНК-компоненты этих комплексов гомологичны поврежденным ДНК определенной ткани человеческого организма, т. к. выделены из такой же, но здоровой ткани млекопитающих и рассматриваются как природные адаптогены, которые осуществляют коррекцию клеточного обмена в поврежденных клетках той ткани, из которой они выделены.

С одной стороны, цитаминны подготавливают незрелые клетки исходной ткани к нормальному развитию в зрелые формы, а с другой — осуществляют коррекцию клеточного обмена в нормально развитых клетках той или иной ткани в случае повреждения. В результате этого в ткани-мишени происходит выработка морфологически нормальных клеток с оптимальным уровнем клеточного метаболизма, благодаря чему при приеме цитаминнов снижается потребность клеток в экзогенных белках, повышается устойчивость организма к воздействию различных патогенных факторов, нормализуется иммунитет; таким образом, восстанавливается функциональная активность клеточных популяций и организма в целом. Они не обладают стимулирующим или угнетающим действием на клеточный метаболизм, содержат в своем составе нормальное количество белков и жиров, практически не содержат углеводов, являются низкокалорийным продуктом, что позволяет использовать их в диетическом питании.

Цитаминны, по мнению некоторых авторов, обладают антиоксидантной, анаболизирующей, стресс-протективной, адаптогенной, гепатопротекторной и иммуностимулирующей активностью.

Необходимо подчеркнуть, что цитаминны представляют собой натуральный продукт, не содержат консервантов и других токсичных и чужеродных для организма компонентов, а также веществ, относящихся к Списку запрещенных веществ и методов.

Уникальность нового класса диетических добавок заключается в высокоэффективном действии этих веществ на клетки тканей и органов. Поскольку в условиях неполноценного и некачественного питания, а также после воздействий неблагоприятных факторов окружающей среды



органы и ткани не получают необходимое количество питательных веществ, применение цитаминов является целесообразным и необходимым для каждого человека, а для спортсменов — практически незаменимым.

Для комплексного восстановления основных функций организма рекомендуется принимать цитамины в определенной комбинации 2—3 раза в год, что позволяет в значительной степени снизить риск возникновения различных патологических состояний и заболеваний.

“Мягкое” физиологическое регулирующее действие цитаминов на разные функциональные системы организма позволяет использовать их в качестве природных адаптогенов. Важным аспектом является применение цитаминов при “пограничных” состояниях организма, к которым относятся “физиологические” метаболические отклонения, характерные для различных возрастных периодов жизни человека, в частности в детском и подростковом возрасте, при возрастном снижении резервных возможностей организма, в климактерический период.

Применение цитаминов регулирует и восстанавливает защитные силы организма, что позволяет предупредить возникновение и развитие различных заболеваний и патологических состояний, а также ускорить реабилитацию больных после перенесенных заболеваний.

Эффект от воздействия цитаминов проявляется на всех этапах клеточного метаболизма — от транспортировки питательных веществ через клеточную мембрану до выведения продуктов внутриклеточного обмена.

Обоснованием для применения цитаминов в спорте является наличие феномена оптимизации клеточного метаболизма, и поэтому при приеме цитаминов повышается устойчивость организма и к нагрузкам предельной мощности.

Технология производства цитаминов предусматривает получение продукта в легко усвояемой форме, что гарантирует доставку активных веществ непосредственно к органам и тканям, из которых они выделены (головному мозгу, тимусу, поджелудочной железе, желудку, бронхам, предстательной железе, семенникам, сосудам, хрящам, сердцу, печени). Именно поэтому применение цитаминов обеспечивает нормальное функционирование соответствующих органов и тканей даже в условиях неполноценного и несбалансированного питания.

Использование цитаминов в практике спортивной подготовки рекомендовано:

- для повышения резистентности организма и ускорения адаптации к воздействию интенсивных физических нагрузок, психоэмоционального стресса, неблагоприятных экологических и климатических факторов (в том числе при смене высотных и часовых поясов);

- для предупреждения утомления и развития состояния перетренированности;

- для ускорения восстановления после интенсивных физических нагрузок, травм и хирургических операций;

- при неполноценном и некачественном питании, при использовании различных диет, направленных на снижение массы тела.

Основные представители цитаминов: церебрамин, гепатамин, вентрамин, бронхаламин, вазаламин, корамин, тимусамин, эпифамин, супренамин. Результаты действия отдельных цитаминов приведены в таблице 2.32.

Данные исследований свидетельствуют о том, что цитамины усиливают эффект влияния известных препаратов и ДД, повышающих спортивную работоспособность (апилака и других продуктов пчеловодства, гидробионтов, экдистена и др.) и могут быть рекомендованы как недопинговые средства, позитивно влияющие на процесс адаптации спортсменов к физической нагрузке.

Цитамины и их комбинации с экдистеном, апилаком и эссенциале обладают выраженным антиоксидантным действием у спортсменов при физической нагрузке, а также усиливают влияние апилака, экдистена, ДД линии “Энергомакс” и эссенциале на выносливость спортсменов, специализирующихся в циклических видах спорта.

Установлено, что гепатамин, эпифамин и супренамин в различной степени повышают работоспособность спортсменов-гребцов в стендовом эксперименте.

Разработку цитаминов осуществляет Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Представляются перспективными дальнейшие научные и практические изыскания, направленные на разработку методик спортивной фармакологии, включающих сочетанное применение стимуляторов, цитаминов и высокоэффективных энтеросорбентов.

*Бифидо- и лактосодержащие пробиотики* сегодня являются необходимыми компонентами для поддержания обменных процессов в организме спортсмена. Нормальное и оптимальное функционирование его организма, как и любого здорового человека, невозможно без полноцен-



ТАБЛИЦА 2.32 — Основные результаты применения цитаминов

Название	Орган-мишень	Основные свойства
Церебрамин	Кора головного мозга	Улучшение интегральных (интеллектуально-мнестических) функций головного мозга
Гепатамин	Печень	Ускорение восстановления функций печени после острых или хронических поражений
Вентрамин	Слизистая оболочка желудка	Нормализация функций желудка и ферментативной активности двенадцатиперстной кишки при острых и хронических поражениях
Бронхаламин	Слизистая оболочка бронхов	Ускорение восстановления функций легких и бронхов при острых или хронических заболеваниях органов дыхания инфекционного и неинфекционного происхождения
Вазаламин	Сосуды	Улучшение функций сосудистой стенки при атеросклерозе, нарушениях микроциркуляции в органах и тканях при различных заболеваниях и действии экстремальных факторов
Корамин	Сердечная мышца	Ускорение восстановления функций сердечной мышцы при повышенных физических нагрузках, ишемической болезни сердца, воздействии экстремальных факторов
Тимусамин	Вилочковая железа	Ускорение восстановления функций иммунной системы после заболеваний, действия экстремальных факторов
Эпифамин	Шишковидная железа	Коррекция астений, в том числе с развитием психовегетативных расстройств
Супренамин	Надпочечники	Нормализация гормонального обмена при нарушениях функций надпочечников психозомоциональных стрессах
Офталамин	Глаз	Ускорение восстановления функций тканей глаза при дистрофических заболеваниях сетчатки и посттравматической дистрофии роговицы

ной полезной микрофлоры кишечника. К этому микробиоценозу относятся бифидо- и лактобактерии, уксуснокислые, пропионовокислые и другие бактерии, лактострептококки и дрожжи.

Дисбаланс, пониженное содержание или отсутствие какого-либо из компонентов микрофлоры приводит к патологическим состояниям, так называемым явлениям замещенного дефицита, которые проявляются возникновением дисбактериозов кишечника. Эти состояния можно условно отнести и к заболеваниям, поскольку при этом происходит нарушение пищеварения, а также всасывания полезных веществ, поступающих с пищей, и биотрансформация вредных веществ, выделяемых организмом. Все это отрицательно влияет на организм в целом, приводя к плохому самочувствию, выраженному снижению работоспособности (в том числе спортивной), нарушению функционирования иммунной защиты.

Следует отметить, что при дисбактериозах восполнение в организме полезных веществ путем приема продуктов функционального питания происходит с очень низким коэффициентом полезного действия, т. е. неэффективно. При восстановлении нормальной микрофлоры и устранении явлений дисбактериоза отмеченные аномалии проходят.

Бифидо- и лактобактерии занимают в перечисленном списке бактерий особое место. Для восполнения микрофлоры применяют такие средства: Бифидумбактерин сухой, Бифилиз (обогащен лизоцимом), Бифидумбактерин форте, Бифилонг, Кисломолочный бифидумбактерин,

Бифит, Бифилайф, Бифидокефир, Бифидок, Умка, Агу, Ацилакт, Наринэ. Хорошие результаты дает прием бифидосодержащих продуктов питания. Из биопрепаратов зарубежного производства следует назвать такие, как Нормофлора и Гастрофарм (Болгария), Биолактин (Франция), Лактинекс (США), Бифиформ (Дания).

Для восполнения количества и качественного состава лактобактерий в большей степени приемлемы препараты Лактобактерин, Ацилакт, Ацитол, Наринэ, Лактобактерин сухой. В качестве других пробиотиков можно назвать такие препараты, как Мутафлор (содержит живые кишечные палочки), Колипростокваша, Ромакол (содержит генноинженерный высокоантагонистичный штамм *E. coli* 17П74), Актофлор (обладает дополнительно иммуномодулирующим действием).

Особо следует отметить такой продукт, как ЭМ-Курунга, представляющий собой сухой таблетированный концентрат кисломолочного напитка, изготовленного на основе кумыса. В состав этого продукта входит симбиоз необходимых кишечных бактерий и микроорганизмов. Особенность его заключается в том, что он обеспечивает восстановление не отдельных компонентов кишечного биоценоза, а всего симбиоза кишечных бактерий и микроорганизма в целом.

Применение пробиотиков, и особенно симбиотиков, таких, как ЭМ-Курунга, эффективно для лечения и профилактики скрытых дисбактериозов у спортсменов и обеспечивает восстановление пищеварения для нормального усвоения других ДД.



Назначение пробиотиков и симбиотиков целесообразно сочетать с энтеросорбцией по специальным методикам, разделяя прием лекарственного средства и энтеросорбента по времени, поскольку при таком сочетании обеспечивается более качественное восстановление микрофлоры кишечника, удаление из организма вредных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, снижение общего уровня токсичности организма и, как следствие, повышение спортивной работоспособности.

### Регидранты

Потери жидкости при интенсивных физических нагрузках сопровождаются нарушением электролитного баланса организма, поскольку с потом теряется значительное количество  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . В связи с этим разработаны спортивные напитки с определенным углеводно-электролитным составом (табл. 2.33).

В бывшем СССР для регидратации непосредственно в процессе напряженной мышечной деятельности были созданы напитки "Олимпия", "Виктория", "Спартакиада", "Эрготон", "Велотон" и др. Следует отметить, что наибольшим успехом у спортсменов пользуются "Олимпия" и "Виктория".

В клинической практике для пероральной регидратационной терапии используются полиионные кристаллоидные растворы, из которых чаще всего применяют "Глюкосолан" ("Оралит"), "Цитроглюкосолан" (Россия), "Регидрон" (Финляндия), "Гастролит" (Польша), два последних сертифицированы как лекарственные средства. Эти растворы пероральных регидратационных солей, помимо солей натрия, калия и глюкозы, содержат цитрат, который стимулирует процессы всасывания электролитов и воды в кишечнике, способствует снижению концентрации циклических нуклеотидов в эритроцитах и в определенной степени придает растворам бактериостатические свойства.

В последние годы за рубежом предпринимаются попытки повышения эффективности пероральных регидратационных солей путем добавления в состав растворов аминокислот, дипептидов, мальтодекстринов, злаков. Указанные добавки повышают абсорбцию электролитов и воды в кишечнике. Растворы, в которые вместо глюкозы в качестве стимуляторов всасывания были включены аминокислоты, дипептиды и злаки, получили название пероральных регидратационных солей второго поколения или "Супер-ОРС".

Наиболее часто в качестве стимуляторов всасывания применяется рисовая мука, основу которой составляет крахмал. В 50 г рисовой муки содержится такое количество крахмала, которое высвобождает при гидролизе в 2 раза больше молекул глюкозы, чем идентичный объем раствора пероральных регидратационных солевых препаратов первого поколения. При переваривании рисовой муки в кишечнике глюкоза высвобождается медленно и не вызывает так называемого осмотического удара. Аминокислоты, освобождающиеся при гидролизе белков риса, оказывают также влияние на всасывание воды и электролитов, транспорт которых через кишечную стенку при использовании растворов пероральных регидратационных солей второго поколения в силу законов осмоса происходит не только активным, но и пассивным путем. Осмолярность таких растворов значительно ниже осмолярности крови. Растворы пероральных регидратационных солей второго поколения обладают еще одной особенностью, которой лишены их предшественники: они могут рассматриваться как пищевые продукты, содержащие белки, жиры, углеводы, витамины и минеральные вещества, с калорийностью, составляющей 350—380 ккал на 100 г.

Эффективность таких растворов в плане срочной регидратации при напряженной мышечной деятельности подтверждается результатами многочисленных исследований разных авторов.

ТАБЛИЦА 2.33 — Углеводно-электролитный состав некоторых спортивных напитков (Макарова, 2003)

Спортивный напиток	Углеводы	$\text{Na}^+$ , ммоль·л <sup>-1</sup>	$\text{K}^+$ , ммоль·л <sup>-1</sup>	Осмолярность, мосмоль·кг <sup>-1</sup>
Isostar	73	24	4	296
Gatorade	62	23	4	349
Pripps Energy	75	13	2	260
Lucorade Sport	69	23	4	280
Кока-кола	105	9	0	650
WHD-DRS	20	90	20	331
Диоралит	16	60	20	240



**Общие правила применения  
диетических добавок и примерные  
схемы их использования в зависимости  
от характера нагрузок**

Разнообразие ДД, имеющих на рынке средств восполнительной терапии, открывает широкие возможности для их использования в спортивной фармакологии. Возможность их сочетанного применения в связи с хорошей совместимостью и хорошая сочетаемость данных продуктов со средствами стимулирования физических возможностей спортсменов, равно как и со средствами детоксикации и иммунокоррекции, позволяет широко разнообразить подходы в спортивной фармакологии, обеспечивая тем самым достижение высоких спортивных результатов с минимальным риском для здоровья спортсменов.

При наличии очень широкого спектра ДД одновременный прием спортсменом более 7—8 добавок не является целесообразным. Представляет интерес примерный список ДД к рациону спортсменов, который может быть рекомендован в различные периоды годичного макроцикла подготовки, в том числе перед главными стартами сезона.

До еды принимают "Нитрикс", до тренировочного занятия и/или между приемами пищи применяется "Аэробитин", на ночь — "Секретагог-1", "ЗМА" и "Энергомакс Рейши Омега-3", во время еды — анаболизирующие недопинговые агенты ("Метокси-7", "Энергомакс Трибулус", "СинтраЕС").

Для достижения выраженного эффекта от применения ДД необходимо учитывать временные характеристики их эргогенного воздействия и правильно подбирать комплексы, способствующие усилению определенного влияния на избранную функцию.

Приводим некоторые типичные примеры комплексного применения ДД для решения практических задач спортивной подготовки.

1. Для повышения эффективности нагрузок скоростно-силового характера: "Энергомакс Антихот", "Энергомакс Трибулус", "Энергомакс Карнимин", "Креатина моногидрат", "Энергомакс Пантотен", "Нитрикс".

2. Для повышения эффективности нагрузок анаэробного характера: "Энергомакс Антихот", "Энергомакс Трибулус", "Энергомакс Рейши Омега-3", "Нитрикс", "Энергомакс Супер Амино Кристаллический".

3. Для повышения эффективности нагрузок аэробного характера: "Энергомакс Антихот",

"Энергомакс Трибулус", "Энергомакс Карнимин", "Аэробитин", "Энергомакс Супер Амино Кристаллический", "Микрогидрин".

4. Для ускорения восстановления после напряженной тренировочной и соревновательной деятельности: "ЗМА", "Секретагог-1", "Энергомакс Рейши Витаминный"/"Микроэлементы", "Энергомакс Рейши Омега-3", "Энергомакс Карнимин".

5. Для повышения адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам в условиях высоких температур: "Энергомакс Антихот", "Микрогидрин", "Энергомакс Рейши Витаминный"/"Микроэлементы", "Энергомакс Рейши Омега-3", "Энергомакс Пантотен".

Очень важным для каждого спортсмена является вопрос приобретения качественного спортивного питания. Приводим несложные правила, с помощью которых можно практически полностью обезопасить себя от бесполезных, а то и опасных покупок.

Во-первых, продукты спортивного питания — это пищевые продукты, и приобретать их нужно, как и любые другие продовольственные товары, в специализированных торговых предприятиях (Это могут быть соответствующие отделы в магазинах спортивных товаров, супермаркетах, торговых центрах.)

Во-вторых, выбирая продукты спортивного питания в специализированных отделах спортивного питания, прежде всего, нужно обращать внимание на цену товара и на его производителя. Дешевые продукты могут быть изготовлены, в лучшем случае, из китайского сырья, а в худшем — вообще не содержать заявленных компонентов. Особенно должна настораживать дешевая продукция известных и хорошо зарекомендовавших себя на рынке фирм-производителей, потому что именно ее подделывают наиболее часто. Например, в странах СНГ "продукцию" фирмы "Universal" иногда можно купить дешевле, чем в США у производителя.

В-третьих, лучше сразу отказаться от покупки продукции новых, только появившихся на рынке производителей. Хотя она и может быть вполне доброкачественной, но существует большая вероятность того, что этим производителем является одна из фирм-однодневок, которые "выбрасывают" на рынок товар, имеющий низкую себестоимость (а потому низкого качества). Особенно должно настораживать, если на упаковке отсутствует информация, указывающая полные реквизиты производителя: почтовый адрес (ули-



ца, номер дома и офиса, а не “а/я №...”), телефон (городской, а не мобильный). Поэтому лучше покупать продукцию известных производителей (как отечественных, так и зарубежных), которые уже много лет присутствуют на рынке спортивного питания. В качестве примеров можно привести известные отечественные линии спортивного питания “Ванситон” и “Энергомакс”, которые известны на рынке уже достаточно давно и зарекомендовали себя с наилучшей стороны.

В-четвертых, прежде чем уплатить деньги продавцу, следует внимательно рассмотреть упаковку ДД, удостовериться в наличии всех предусмотренных для данного продукта средств защиты (фирменная банка, голограмма на этикетке, контроль первого вскрытия и т. д.). Для любого импортного продукта обязательно должна прилагаться информация о нем на украинском языке. Нужно убедиться, что срок годности продукта не истек. Если что-либо вызывает сомнения, от покупки такого продукта лучше отказаться. Необходимо спросить у продавца заверенную “мокрой” печатью производителя или торгового предприятия копию гигиенического заключения и сертификат качества на данную партию отечественного продукта (либо сертификат соответствия на импортный товар). Если этих документов нет, продукт покупать нельзя. Нужно помнить, что отсутствие необходимых средств защиты упаковки, нарушение ее целостности, грамматические ошибки на этикетке, отсутствие необходимых документов на продукцию является свидетельством того, что этот товар — нелегализованный, а следовательно, бесполезный или даже опасный для здоровья. Продукт спортивного питания, даже высококачественный, с истекшим сроком годности также может причинить вред здоровью.

#### **Фармакологические препараты, снижающие физическую работоспособность спортсменов**

В зависимости от влияния на работоспособность спортсменов все лекарственные средства подразделяют на три категории:

- повышающие спортивную работоспособность (эргогенные, или эргогенические средства);
- снижающие спортивную работоспособность (эрголитические средства);
- не оказывающие никакого влияния на спортивную работоспособность.

Некоторые лекарства негативно воздействуют на спортивную работоспособность не только при монотерапии, но и в комбинации с другими пре-

паратами. Например, назначение спортсмену антибиотика в комбинации с другими препаратами в предсоревновательный или соревновательный период приводит к остановке нарастания работоспособности.

Причина заключается в том, что любой антибиотик блокирует жизненно важные функции бактерий и вирусов, а также жизненно необходимые функции человека (синтез нуклеиновых кислот, белка, образование гликогена и его распад, транспорт кислорода и других молекул через клеточные мембраны). Поэтому лекарственные средства спортсменам следует назначать осторожно. В частности, при простудных заболеваниях нежелательно использовать антибиотики, особенно в ударных дозах, перед ответственными стартами.

Передозировка психомоторных стимуляторов приводит к парадоксальному эффекту. Известен пример, когда спортсмен, получив мезокарб в высокой дозе, успешно выступил в квалификационном забеге (при этом не был уличен службой допинговой экспертизы). В соревнованиях введение мезокарба повторили, но с обратным результатом.

Препараты из группы антикоагулянтов непрямого действия (индандионовые, дикумариновые и монокумариновые производные) блокируют транспорт электронов дыхательной цепи митохондрий печени и скелетных мышц, что может привести к снижению тканевого дыхания и синтеза макроэргических фосфатов, необходимых для сократительной функции поперечнополосатых мышц. (Некоторые средства, рекламируемые как улучшающие работоспособность, на самом деле отрицательно влияют на мышечную деятельность.)

Физическую работоспособность понижают:

- антибиотики;
- антибластомные средства;
- иммуносупрессоры;
- антикоагулянты непрямого действия;
- анаболические стероиды в высоких дозах;
- психомоторные стимуляторы в высоких дозах (особенно при повторном применении);
- β-адреноблокаторы;
- алкоголь;
- витаминные препараты в высоких дозах (однако следует помнить, что состояние гиповитаминоза также снижает спортивную работоспособность!);
- многие другие лекарственные средства в завышенных, токсических дозах.



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА СПОРТИВНОЙ ЛОШАДИ

В некоторых видах спорта используются животные (кони, собаки, птицы и т. д.), которых тренируют по специальной программе и которые соответственно обладают определенными полезными качествами. Тем не менее, среди олимпийских видов спорта, а также популярных неолимпийских особое место занимает конный спорт. Поэтому рассмотрение ветеринарной спортивной фармакологии мы считаем возможным ограничить вопросами, связанными со спортивными лошадьми.

Человек очень давно оценил полезные качества лошади и приручил ее раньше других животных. По мере того как изменялись условия жизни человека, трансформировалось и хозяйственное назначение лошади. Лошадей очень ценили и широко использовали для различных видов хозяйственной деятельности — перевозки тяжестей, в военном деле, в сельском хозяйстве.

Человек, будучи заинтересован в развитии хозяйственно полезных качеств лошади, стремился улучшить их. В течение ряда поколений он вел отбор таких лошадей, которые имели выраженные полезные для него качества и выводил породы лошадей, специализированных для выполнения различных работ. Так появилась спортивная лошадь.

Так же, как и человек, спортивная лошадь в полной мере "ощутила" на себе воздействие допинговых препаратов (собственно говоря, по одной из версий, само слово "допинг" имеет прямое отношение к конному спорту). Лошадям, чтобы они побеждали на скачках, вводили психомоторные стимуляторы, анаболики, наркотические анальгетики, пептидные и глюкокортикоидные гормоны, местноанестезирующие и антигистаминные препараты. Например, существует точка зрения, что лошадь, которой ввели опиум, становится спокойнее и не пугается наездника. Даже виагру — препарат, используемый для лечения эректильных дисфункций у людей, по сообщениям итальянской прессы, применяли в качестве допинга в конном спорте. Существует мнение, что это лекарственное средство в организме животных проявляет свойства мощного стимулятора сердечной и дыхательной деятельности. (Вообще, в тех видах спорта, где используются спортивные животные, введение им допинговых средств — такое же обычное явление, как и применение этих средств спортсменами. В частности, в 2004 г. Королевская ассоциация голубиных гонок Британии

сообщила, что владельцы голубей широко применяют анаболические стероиды и другие гормональные препараты. Очевидно, то же самое относится и к такому виду спорта, как собачьи бега.)

Узкоспециализированное использование лошадей для спорта выработало у них новые качества, отличающиеся от свойств лошадей других хозяйственных направлений. Спортивные лошади характеризуются большой физической силой, выносливостью, повышенной чувствительностью нервной системы, привязанностью к человеку, полным подчинением и четким выполнением команд. Эти качества отражаются в некоторых анатомических и физиологических особенностях организма спортивных лошадей. Использование для кормления лошадей малообъемного, но высококалорийного корма привело к высокой ферментативной активности кишечного сока. Высокая чувствительность к нервным раздражителям обусловило особенности функционирования нервной системы, которые необходимо учитывать, назначая фармакологические препараты спортивным лошадям для лечения и фармакостимуляции. Только при индивидуальном подходе к каждой лошади, с учетом ее особенностей можно достичь желаемого терапевтического эффекта.

**Фармакотерапия при расстройствах функции центральной нервной системы.** Расстройства функционального состояния ЦНС у спортивных лошадей — один из наиболее частых симптомов комплексов не только заразных и незаразных заболеваний, но и последствие влияния на организм внешних факторов, часто даже не существенных на первый взгляд. Нарушение режима питания или тренинга и, как не парадоксально, даже настроение всадника или обслуживающего персонала влияет на нервное состояние лошади.

Функциональные расстройства нервной системы лошади возникают вследствие нарушения соотношений между процессами возбуждения и торможения. Препараты, которые применяют при расстройствах нервной системы, подразделяют на analeптики, повышающие процессы возбуждения, и нейролептики, которые снижают чрезмерное возбуждение.

### Препараты с возбуждающим типом действия

Вследствие угнетения ЦНС снижается реактивность организма на внешние раздражители, замедляются сокращения сердца и дыхание, снижается моторная и секреторная функции пищеварительной системы лошади.



Чтобы нормализовать функциональное состояние ЦНС, применяют психомоторные стимуляторы и аналептики. Фармакологическое действие аналептики проявляют в межнейронных синапсах ЦНС, они усиливают образование и стимулируют выделение или замедляют разрушение нейромедиаторов — норадреналина, адреналина, дофамина. Они координируют процессы возбуждения и торможения в гипоталамической зоне головного мозга. Аналептики проявляют сильное и длительное возбуждающее действие на ЦНС и нормализуют ее функциональное состояние при отравлениях, стрессах, заболеваниях бактериальной и незаразной этиологии.

Фармакологические механизмы действия психостимуляторов и аналептиков, кроме биохимических механизмов, включают следующие эффекты: повышение реакции нервных клеток на действие нейромедиаторов; суммация подпороговых раздражителей и иррадиация импульсов в ЦНС; облегчение прохождения импульсов между нейронами; улучшение поступления импульсов от центров к исполнительным органам.

Психостимуляторы и аналептики проявляют прямое центральное стимулирующее влияние на жизненно важные центры, расположенные в продолговатом мозге. Некоторые препараты дополняют центральное действие рефлекторным влиянием на хеморецепторы синокаротидной зоны дуги аорты. По силе возбуждающего действия на ЦНС психостимуляторы и аналептики расположены в следующей уменьшающейся последовательности: кордиамин, сульфокамфокаин, камфора, кофеин.

Возбуждающее действие кофеина зависит от общего состояния лошади, типа нервной системы и дозы препарата. Чем больше выражено угнетение и чем сильнее тип нервной системы животного, тем активнее проявляется стимулирующее действие кофеина. У лошадей со слабым типом нервной системы кофеин в максимальных дозах угнетает ее, что обусловлено ослаблением охранительного внутреннего торможения.

В малых дозах в течение 6—24 ч кофеин действует тонизирующе и усиливает условные рефлексы. На слабые раздражители проявляется нормальная реакция животного и активизируются функции внутренних органов. При введении кофеина в средних дозах реакция на слабые и сильные раздражители одинаковая в границах нормальных величин, а при поступлении его в максимальных дозах, вследствие ослабления охранительного торможения, развивается па-

радоксальная реакция: на слабые раздражители животное реагирует сильно, а на сильные — слабо. Реакция понижена.

Влияя на продолговатый мозг, кофеин стимулирует сердечно-сосудистый и дыхательный центры, в 2 раза увеличивается сила систолических сокращений и удлиняется диастола, учащается дыхание и улучшается легочная вентиляция. У лошадей кофеин незначительно усиливает дыхание, но стимулирующее действие его проявляется в течение 1—2 сут.

Усиливая обмен веществ и активизируя центр терморегуляции, кофеин повышает температуру тела до нормальных величин, расширяет кровеносные сосуды сердца, легких, почек, коры головного мозга, но суживает сосуды внутренних органов. Вследствие перераспределения увеличивается объем циркулирующей крови, повышается артериальное давление, улучшается гемодинамика, что особенно важно в период высоких физических нагрузок на лошадь. К этому следует добавить и то, что кофеин повышает тонус скелетных мышц, усиливает работоспособность и быстро снимает физическое утомление. Для продления аналептического действия кофеин вводят с интервалами 6—10 ч.

В ветеринарной практике в качестве аналептика для лошадей используют кофеин, который мало растворим в воде, его применяют внутрь в форме порошка или таблеток. Для инъекций используют кофеин-бензоат натрия (содержит 40 % кофеина и 60 % бензоата натрия, который повышает растворимость кофеина). Глюкокофеин — это комплексный препарат, содержащий 0,8 г кофеина-бензоата натрия и 20 г глюкозы, растворенных в 100 мл воды.

Препараты камфоры стимулируют процессы фосфорилирования и образования макроэргических соединений в клетках нервной системы и проявляют умеренное и длительное аналептическое действие. Влияя на продолговатый мозг, камфора возбуждает центр дыхания, сердечно-сосудистый, температурный. Камфора проявляет рефлекторное и центральное возбуждающее действие.

Повышая проницаемость клеточных мембран, она облегчает выделение продуктов метаболизма и токсинов из миофибрилл. Нормализуя функциональное состояние центра терморегуляции, камфора снижает высокую температуру при лихорадке.

Для возбуждения препараты камфоры применяют при заболеваниях, которые проявляются угнетением ЦНС, снижением артериального



давления, сердечной недостаточностью, расстройствами сердечной деятельности и дыхания. Особенно эффективна камфора при лечении бронхопневмоний у лошадей.

В лечебной практике применяют следующие препараты камфоры.

Камфора в порошке плохо растворяется в воде. Входит в состав сыворотки Кадыкова — 10 %-й раствор камфоры в изотоническом растворе натрия хлорида. Для парентерального введения применяют 20 %-й масляный раствор камфоры, он медленно всасывается и длительно проявляет аналептическое действие. Высоко эффективен сульфокамфокаин — комплексный препарат, который содержит сульфокамфорную кислоту и новокаин, оказывает сильное, но кратковременное аналептическое действие.

Препараты никотиновой кислоты — кордиамин, кордиамид, еукоран, аналептин-пентазол по механизму аналептического действия аналогичны препаратам камфоры с преимущественным влиянием на центры продолговатого мозга. Они проявляют быстрое и сильное, но кратковременное действие. Эти средства увеличивают силу сердечных сокращений, повышают артериальное давление. Влияя на хеморецепторы каротидной зоны дуги аорты, препараты никотиновой кислоты усиливают и учащают дыхание, нормализуют ритм сокращений сердца. Аналептическое действие после подкожного введения наступает через 15—20 мин и длится 2—3 ч.

Препараты никотиновой кислоты применяют для оказания неотложной помощи при сосудистом коллапсе, шоке, отравлении наркотическими веществами. Для оказания экстренной помощи при сердечной недостаточности и расстройствах дыхания препараты никотиновой кислоты вводят внутривенно.

При влиянии на лошадей стресс-факторов — изменений в кормлении и содержании, смене обслуживающего персонала у животных развивается депрессивное состояние, у них угнетаются условные рефлексы, снижается реакция на внешние раздражители. Для выведения животного из такого состояния применяют антидепрессанты, которые повышают реактивность ЦНС на внешние раздражители и ускоряют адаптацию организма к новым условиям содержания.

Возбуждающее действие антидепрессантов проявляется вследствие стимулирования синтеза нейромедиаторов в нервных синапсах или угнетения в них моноаминооксидазы (МАО), которая нейтрализует нейромедиаторы.

Стимуляторы синтеза нейромедиаторов — имизин, амитриптилин, азафен усиливают синтез адреналина на окончаниях эфферентных нервов, и он активизирует функциональное состояние нейрорецепторов. Эти препараты проявляют кратковременное антидепрессивное действие, их назначают лошадям при депрессивных состояниях легкой и средней степени, задают 2 раза в сутки.

Ингибиторы моноаминооксидазы — ниламид, трансамин блокируют МАО и задерживают нейтрализацию адреналина в синапсах, проявляют медленное, но сильное и длительное антидепрессивное действие. Угнетение МАО после введения препаратов развивается через 30—90 мин. В течение 4—6 ч в синаптической щели накапливается адреналин, высокий уровень его сохраняется до того времени, пока не ресинтезируется МАО, которая нейтрализует адреналин. Амитриптилин уменьшает проницаемость клеточных мембран и задерживает реабсорбцию адреналина в синаптической щели. Его применяют при депрессивных состояниях, которые возникают вследствие как сильного угнетения, так и чрезмерного возбуждения.

Ниламид выраженно и на длительное время блокирует МАО. Эти препараты вводят 1 раз в 3 дня. Максимальное антидепрессивное действие ниламида проявляется на 3-й день и продолжается 6—7 сут. Даже после прекращения применения ингибиторов МАО антидепрессивное действие сохраняется 1—2 нед.

Амитриптилин — трициклический антидепрессант, который блокирует обратный захват нейронами медиаторных моноаминов, что приводит к повышению уровня нейромедиаторов, преимущественно норадреналина и серотонина, и вызывает седативный эффект.

Антидепрессанты применяют для предотвращения развития депрессивного состояния у лошадей при изменении режима кормления и содержания, длительном транспортировании, перемене условий обитания.

При изменении условий содержания у лошадей усиливаются метаболические процессы и в больших количествах используются энергетические ресурсы, вследствие чего снижается резистентность организма к бактериальным инфекциям. Для того чтобы животное быстро и с меньшими затратами энергии приспособилось к новым условиям, применяют адаптогены.

Адаптогены активизируют процессы глюконеогенеза и фосфорилирования, повышают



реакцию нервной системы на условные рефлексy и внешние раздражители, обеспечивают экономное использование энергетических ресурсов.

Умеренное адаптогенное действие проявляют витаминные препараты — аскорбиновая кислота, тиамин хлорид, витамин К, их применяют при высоких нервных нагрузках в дозах, в 2—3 раза больших, чем суточные потребности.

Специфическое адаптогенное действие проявляют дибазол, крезарцин, оротовая кислота, они активизируют метаболические процессы и усиливают синтез пластических белков, в том числе иммуноглобулинов, что повышает защитную реакцию организма на бактериальные инфекции.

Адаптогены используют для профилактики стрессов при изменении условий содержания, транспортировании лошадей, проведении диагностических исследований и вакцинации.

Применяются и препараты с угнетающим типом действия. Функциональные расстройства нервной системы — неврозы возникают вследствие чрезмерного возбуждения, жесткого обращения с лошадью, длительного тренинга, а также после тяжелых заболеваний и токсикозов. В коре головного мозга развивается застойное внутреннее торможение, в подкорковой зоне и вегетативных центрах создается стойкий очаг постоянного возбуждения.

При возникновении неврозов назначают нейролептические препараты, транквилизаторы и седативные средства, которые усиливают процессы торможения или ослабляют процессы возбуждения и нормализуют функциональное состояние ЦНС. Нейролептики угнетают в основном психомоторную деятельность. Нейролептическое действие проявляют соли лития, успокаивающе действуют соли брома.

Препараты лития оказывают медленное и длительное нейролептическое действие без угнетения ЦНС. Литий конкурирует с натрием, ускоряет деаминацию норадреналина в синаптических щелях нейронов и уменьшает его воздействие на нейрорецепторы. При этом понижается возбудимость ЦНС, снимается психическое напряжение подкорковых структур большого мозга. Препараты лития — карбонат и ацетат применяют для лечения при депрессивных возбуждениях.

При технологических стрессах у животных возникает перевозбуждение. Вследствие чрезмерного нервного напряжения организм использует большое количество энергии. Для успокоения животных применяют нейролептики и транквилизаторы.

Нейролептики регулируют функциональное состояние ЦНС: у животных снижается тонус скелетных мышц, уменьшается двигательная активность, использование энергии, замедляется обмен веществ.

Препараты фенотиазина — аминазин, пропазин, трифтазин и другие проявляют сильное и длительное депримирующее действие, умеренно снижают тонус скелетной мускулатуры, незначительно снижают температуру тела, оказывают анальгезирующее действие.

Резерпин, раунатин — препараты индола проявляют сильное и длительное угнетающее действие, не влияют на тонус скелетной мускулатуры, незначительно снижают температуру тела, не оказывают анальгезирующего действия.

Препараты бутирофенона — галоперидол (азAPERON) и другие характеризуются сильным депримирующим действием. Не снижают тонус скелетных мышц, не вызывают гипотермию.

Нейролептики применяют при психомоторных расстройствах нервной системы, вегетативных неврозах, для профилактики технологических стрессов, при транспортировке лошадей. Каждый препарат имеет определенные фармакологические свойства, что и определяет его назначение при различных заболеваниях.

При легких вегетативных неврозах назначают нитразепам или амизил, при сильных — аминазин, он наименее токсичен и не угнетает пищеварение. Эффективен также пропазин.

Для профилактики технологических стрессов используют препараты длительного седативного действия — резерпин и длительно воздействующие транквилизаторы. Они не уменьшают двигательную активность животных.

Этаперазин и мепробамат проявляют слабое седативное действие, но не действуют миорелаксативно и гипотермически. Это особенно важно при транспортировании лошадей в открытом транспорте в холодную пору года. Реланимал сильно расслабляет тонус скелетной мускулатуры, что затрудняет погрузку и выгрузку лошадей. Трифтазин сильно угнетает условные рефлексy. Резерпин в максимальных дозах может вызвать у лошадей колики, а аминазин при длительном применении — отеки слизистых оболочек.

Препараты брома усиливают процессы торможения в таламической зоне больших полушарий мозга, ионы брома вытесняют ионы хлора из межклеточного пространства нейронов, вследствие чего сокращается время угасания условных рефлексов, усиливается внутреннее торможение.



Импульсы концентрируются в лимбической зоне и не распространяются на смежные участки головного мозга.

В лечебной практике применяют натриевую, калиевую и аммониевую соли брома, которые проявляют одинаковое по силе успокаивающее действие. Разница между этими солями состоит в скорости всасывания из кишечника и выделения из организма, что обеспечивает длительность действия. Быстрое, но кратковременное успокаивающее действие проявляет аммония бромид, медленно всасывается и длительно действует натрия бромид, промежуточное место между ними занимает калия бромид. Для того чтобы обеспечить быстрое и длительное успокаивающее действие, назначают смесь трех солей брома в терапевтических дозах.

Соли брома вводят внутрь, однако они, особенно аммония бромид, раздражают слизистую оболочку желудка, поэтому бромиды дают животным после кормления. Для быстрого проявления успокаивающего действия аммония или натрия бромид вводят внутривенно. Калия бромид противопоказан для внутривенных инъекций, он угнетает сокращения сердца.

Дозы солей брома зависят от типа нервной системы животных: сильное успокаивающее действие проявляют бромиды у лошадей со слабым типом нервной системы, на животных с сильным типом нервной системы бромиды в оптимальных терапевтических дозах не действуют успокаивающе. Если невозможно определить тип нервной системы животного, препараты брома дают в минимальных дозах, при отсутствии терапевтического воздействия дозу препарата постепенно увеличивают. Чтобы усилить фармакологическое действие бромидов, в рационе уменьшают количество белка и кормовой соли.

Из организма соли брома выделяются медленно, в основном через потовые железы, поэтому они противопоказаны при дерматитах. В течение суток из организма выделяется 8—10 % введенного препарата. При длительном лечении, чтобы избежать кумуляции препарата, повторно бромиды дают каждый раз в меньших дозах, через 5—7 дней лечения делают перерыв на 3—5 дней, а затем лечение продолжают.

Соли брома назначают при неврозах, срыве спортивного тренинга; при одновременном развитии в ЦНС чрезмерного возбуждения и торможения применяют бромкамфору. Она влияет на различные отделы нервной системы: бром повышает процессы торможения, а камфора — возбуж-

дения, что в комплексе нормализует функциональное состояние ЦНС.

Препараты эфирных масел получают из корневища валерианы, травы пустырника, барвинка малого. Эфирные масла усиливают процессы торможения в подкорковой зоне головного мозга, они задерживают прохождение импульсов по сенсорным путям в высшие отделы ЦНС и действуют успокаивающе. Эфирные масла расширяют кровеносные сосуды сердца и мозга и действуют кардиотонически.

Умеренное успокаивающее действие проявляют эфирные масла пустырника, сильное — эфирные масла корней валерианы. Быстро, но кратковременно, воздействует девинкан — алкалоид из травы барвинка малого. Эфирные масла раувольфии действуют успокаивающие, но сильно угнетают ЦНС.

Препараты успокаивающего действия, содержащие эфирные масла, применяют при вегетативных неврозах, спазмах коронарных сосудов, кишечника, матки.

Фенобарбитал — препарат барбитуровой кислоты, оказывает умеренное успокаивающее влияние при вегетативных неврозах, он действует на барбитурово-ГАМК-комплекс в нейронных синапсах ЦНС и задерживает поступление импульсов из ретикулярной формации в кору головного мозга. В малых дозах подавляет двигательную активность без чрезмерной седации. Барбитураты не обладают истинной внутренней анальгетической активностью, ослабляют тонус и перистальтику кишечника.

Барбитураты проявляют умеренное и кратковременное успокаивающее действие, которое сменяется длительным фармакологическим сном. Во время сна восстанавливаются энергетические ресурсы в нервных клетках и нормализуется их функциональное состояние.

Препараты барбитуровой кислоты назначают при вегетативных неврозах, для успокоения возбужденного животного, после чрезмерных физических нагрузок, при срыве тренинга. После введения барбитуратов внутрь успокаивающее действие наступает через 20—30 мин, а сон длится 8—10 часов.

Хлорпромазин вызывает у лошадей атаксию с последующим возбуждением и неблагоприятными последствиями, поэтому лошадям для седации редко применяют азаперон и хлорпромазин.

Препараты транквилизирующего действия в основном влияют на комплекс бензодиазепина-ГАМК, при этом увеличивается порог возбуди-



мости лимбической системы на раздражители. Транквилизаторы уравнивают процессы возбуждения и торможения и повышают адаптацию организма к нервным раздражителям, угнетают проявление защитных рефлексов, снимают ощущение страха и тревоги, снижают агрессивность.

Транквилизирующее действие проявляют препараты группы бензодиазепина — элениум, диазепам, сибазон, реланиум, реланимал, нозепам, феназепам, ромпун. Они вызывают длительное успокоение животных, при этом развивается релаксация скелетных мышц, незначительная гипотермия и снижается ощущение боли.

Препараты группы карбаминовых эфиров пропандиола — мепробамат (мепротан) и другие действуют успокаивающе и снижают двигательную активность.

Амизил — препарат дифенилметана влияет успокаивающе, расслабляет тонус скелетных мышц.

Транквилизаторы применяют для успокоения животных при содержании в новых условиях, проведении диагностических исследований, для премедикации перед наркозом.

Фармакотерапия при стрессах имеет свои особенности. Основное свойство живых организмов — это способность приспособления всех функциональных, регулирующих и метаболических процессов к оптимальному уровню. Адаптация к условиям окружающей среды является основой не только для поддержания жизни в изменившихся условиях, но и стабильности гомеостаза. Всякое, даже незначительное, изменение факторов внутренней и внешней среды, вызывает отклонения в процессе обмена веществ, и каждый раз необходимо приспособлять функциональные процессы организма к изменившейся ситуации.

Стрессовые состояния у животных появляются чаще, чем у человека. У спортивной лошади стресс проявляется в более острой и внезапной форме, чем у наездника. У лошади стресс возникает вследствие пребывания в холодном или сыром помещении, ненастной или жаркой погоды, а также усталости, транспортировки, физических нагрузок. В первую очередь стресс вызывает вегетативные расстройства нервной системы.

В ответ на стрессовую ситуацию в организме лошади развиваются защитные и адаптационные рефлексы, необходимые для приспособления к изменившимся условиям. Процесс каждой адаптации и акклиматизации лошади всегда должен опережать стресс. Чем он сильнее и продолжи-

тельнее, тем более продолжительна адаптация, в процессе которой принимает участие большинство органов и регуляторных систем. Основные последствия стресса — это нарушение процессов обмена веществ и снижение производственной эффективности, что требует фармакологической коррекции метаболических процессов.

Транспортный стресс существенно снижает производственные возможности лошади и в тяжелых случаях проявляется транспортной болезнью, которая не прекращается одновременно с окончанием транспортировки животного, а продолжается еще несколько десятков часов. Адаптационный стресс — реакция приспособления лошади к новым условиям окружающей среды, к новым особям в группе, новой системе кормления и обслуживающему персоналу продолжается 2–3 нед.

Фармакологические методы, применяемые при стрессовых ситуациях, заключаются во введении животным препаратов успокаивающего действия (парентерально или перорально). Нейролептические средства из группы фенотиазина и резерпина, а также атарактические препараты, такие, как гидроксизин и мепробамат, не нашли широкого применения из-за побочных явлений, которые они вызывают у лошадей, ненадежности результатов терапии и относительно высокой стоимости препаратов.

В Европе в качестве антистрессового препарата применяют стреснил (азаперон) — нейролептическое средство из группы бутирофенона. Азаперон — сильное успокаивающее средство, действующее быстрее и эффективнее, чем подобные производные хлорпромазина. Его седативное действие развивается через 15 мин после введения и продолжается до 6 ч. Препарат очень эффективен для смягчения последствий транспортного стресса в период адаптации и для успокоения агрессивных животных. У лошадей азаперон в максимальной дозе вызывает потливость, мышечную дрожь, возбуждение, при внутривенной инъекции возникает артериальная гипотензия.

Комбелен и ромпун — препараты с транквилизирующими свойствами, которые активно воздействуют на лошадей успокаивающе и даже анестезирующе, но действие это кратковременное, поэтому они не получили широкого распространения в качестве эффективных и практически противострессовых препаратов.

Транквилин, основным активным веществом которого является хлорпромазин, действует угнетающе на ЦНС, успокаивает, ослабляет мышеч-



ное напряжение, изолирует нервную систему от влияния внешних и внутренних факторов. Не нашел широкого применения в качестве антистрессового препарата для лошадей из-за побочного действия.

Производные бензодиазепама подавляют чувство страха, поэтому являются перспективными препаратами для профилактики стрессовых состояний. Реланимал — ветеринарная форма реланиума (диазепам), эффективный противострессовый препарат для индивидуального применения. Это транквилизатор миорелаксативного типа, он проявляет угнетающее действие на лимбическую систему и спинномозговые рефлексы, уменьшает напряжение скелетных мышц, а его психотропный эффект приводит к ослаблению напряжения, страха, раздражительности и агрессивности.

В стрессовых ситуациях организм теряет большое количество энергии и витаминов. Стрессовое состояние смягчается введением глюкозы. Она не только используется как источник энергии, но и положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, улучшает кровообращение, стимулирует секреторную деятельность желез. На организм лошади при стрессах положительно влияют витамины С и К, они обеспечивают интенсивность метаболических процессов. Витамины целесообразно задавать в составе витаминно-минеральных премиксов.

**Препараты для наркоза лошадей.** Боль — это защитная реакция организма на действие чрезмерных физических и химических раздражителей. При боли резко изменяется координирующая функция ЦНС, что приводит к расстройствам метаболических процессов и функционального состояния внутренних органов. При сильной боли у животного возникает шок. Лошади, в сравнении с другими животными, более чувствительны к боли, а спортивные лошади особенно высокочувствительны.

Очень сильные боли возникают при переломах конечностей и проведении хирургических операций. Для устранения боли применяют общее обезболивание — наркоз, при этом угнетаются все виды чувствительности, и в первую очередь болевая, расслабляется тонус скелетной мускулатуры, снижаются защитные рефлексы, но сохраняется функция жизненно важных органов — сердца и дыхания.

Наркоз лошадей может быть плановым (при проведении кастрации или хирургических операций) или экстренным (при тяжелых травмах и переломах). При экстренной наркотизации вре-

мя, для того чтобы оценить общее состояние животного и подготовить его к наркозу, ограничено, при этом необходимо предупредить развитие травматического шока. После травмы быстро развиваются тяжелые метаболические процессы, полную коррекцию которых провести невозможно. Для оказания хирургической помощи при политравмах необходимо обеспечить шадящую фиксацию животного.

При проведении наркоза учитывают технические возможности, наличие необходимой аппаратуры и медикаментозное обеспечение операции. При наркотизации выделяют следующие этапы: подготовка животного к операции, премедикация, наркотизация, поддержание наркоза, окончание наркоза, посленаркозный период. При подготовке к операции лошадь 18—24 часа выдерживают на голодной диете, подготавливают место для послеоперационного содержания ее.

Премедикация — применение медикаментозных препаратов для облегчения технического выполнения наркоза и устранения побочного действия средств для наркоза на организм животного. Для премедикации используют препараты, которые блокируют холинергические рецепторы вегетативной нервной системы и проявляют транквилизирующее действие, или антигистаминные средства, которые снижают проявление гистаминовой реакции и развитие послеоперационного отека.

Для выбора способа наркотизации лошади необходимо оценить положительные и отрицательные стороны препарата и его влияние на животное, учесть длительность и сложность хирургической операции, состояние жизненно важных систем — печени, сердца, почек и в зависимости от их физиологического состояния избрать способ наркотизации и препарат. Для наркоза лошадей применяют ингаляционные или неингаляционные препараты.

**Местноанестезирующие препараты.** Чтобы снять болевую чувствительность при проведении кратковременных малоболезненных хирургических операций применяют местное обезболивание. Местноанестезирующие препараты вызывают деполяризацию клеточных мембран нервного волокна и нарушают стабильность между внутриклеточным калием и внеклеточным натрием, вследствие чего задерживается прохождение импульсов по нервному волокну. Наступает потеря чувствительности, в том числе болевой, того участка тканей, который иннервируется заблокированным нервом.



**Препараты, влияющие на кровь.** При инфекционных и паразитарных заболеваниях и токсикозах возникают расстройства физического и биохимического состава крови. В ней снижается содержание белка и ферментов, уменьшается количество форменных элементов, изменяется скорость свертывания крови.

Для нормализации гомеостаза применяют препараты, которые ускоряют свертываемость крови (гемокоагулянты), замедляют ее (антикоагулянты), лизируют тромбы — тромболитические, активизируют гемопоэз — эритропоэтические, восполняют объем крови — кровезаменители.

**Коагулянты** ускоряют свертываемость крови, они подразделяются на препараты местного и общего действия. Коагулянты общего действия применяют перед проведением хирургических операций, чтобы уменьшить потерю крови, при кровотечениях из внутренних органов, геморрагическом диатезе, отравлениях гемолитическими ядами, при поражении лошадей гемофильными паразитами. Коагулянты местного действия используют для остановки кровотечения при внешних травмах.

По механизму гемокоагулирующего действия выделяют три группы препаратов: естественные компоненты биохимической системы свертывания крови (тромбин, фибриноген, витамин К, соли кальция), препараты, повышающие вязкость крови (желатин, феракрил) или увеличивающие коагуляцию (гемофобин), средства, которые уменьшают проницаемость стенки кровеносных сосудов (альдроксон, рутин).

При травматических кровотечениях применяют препараты местного действия. Для этого на кровоточащую рану наносят тампон, пропитанный гемокоагулирующим препаратом — фибриногеном, тромбином, губкой гемостатической. Это естественные ферменты гемостатической системы, которые способствуют образованию тромба.

Гемостатическую губку получают из крови. Она содержит фибрин, который механически закупоривает кровеносные сосуды, и феракрил — соль железа и полиакрила. С белками крови они образуют тромбы, которые закрывают просвет сосудов. Тромбин — это фермент, который переводит фибриноген в фибрин, что способствует образованию тромба.

Коагулянты общего действия применяют при внутренних кровотечениях. Эти препараты влияют на гемокоагулирующую систему в организме. Желатина и желатиноль имеют высокую вязкость и замедляют кровоток, гемофобин содержит пек-

тин, который сгущает кровь. При внутривенном введении оба препарата способствуют образованию тромбов.

Викасол — водорастворимый аналог витамина К усиливает синтез фибриногена в печени. Гемостатическое действие викасола развивается через 12—24 ч (время, необходимое для естественного фибриногенеза). Кальция хлорид повышает активность тромбокиназы, которая активирует превращение протромбина в тромбин, а фибриногена в фибрин, что ускоряет тромбообразование.

Кровоостанавливающие препараты растительного происхождения (травы крапивы, тысячелистника, водяного перца) содержат фитопрепараты, которые стабилизируют стенку кровеносных сосудов и повышают эластичность капилляров. Фитопрепараты назначают при хронических паренхиматозных кровотечениях и геморрагиях.

При внутренних кровотечениях, возникающих вследствие травматических повреждений, используют препараты, которые суживают кровеносные сосуды. Быстрое и сильное сосудосуживающее действие проявляет 0,1 %-й раствор адреналина гидрохлорида. При этом необходимо помнить, что такое действие длится 20—30 мин, а сосуды легких, сердца, мозга и почек адреналин расширяет.

**Антикоагулянты.** Жидкое состояние крови в сосудах поддерживают естественные антикоагулянты — ионизированный кальций, гепарин, антитромбопластин, антитромбин. При заболеваниях и токсикозах увеличивается вязкость крови и замедляется кровоток, что способствует образованию тромбов. Закупоривая сосуды, они вызывают эмболию и расстройства местного кровообращения.

Для замедления свертываемости крови и образования тромбов применяют антикоагулянты. По механизму действия выделяют три группы антикоагулянтов: препараты, которые переводят кальций в неионизированное состояние и он теряет способность принимать участие в процессах коагуляции крови; средства, задерживающие превращение протромбина в тромбин, а фибриногена в фибрин; препараты, которые угнетают биосинтез протромбина и проконвертина — естественных факторов гемокоагуляции.

Прямое антикоагулирующее действие проявляют декальцифицирующие препараты — цитраты, оксалаты, соли фтора. Они образуют нерастворимые соли кальция и исключают его из процессов образования протромбина и тромбо-



пластина. Эти средства используют в лабораторной практике и при гемотрансфузии, чтобы задержать свертывание крови.

Для замедления свертывания крови в сосудистом русле применяют гепарин и гирудин, которые инактивируют факторы тромбогенеза, замедляют влияние тромбина на фибриноген и он не превращается в фибрин. Гепарин влияет на всех этапах коагуляции крови, задерживает синтез тромбопластина, замедляет превращение протромбина в тромбин, блокирует взаимодействие тромбина с фибриногеном. После внутривенного введения гепарина свертывание крови замедляется через несколько минут и проявляется 5–6 ч.

Антикоагулянты непрямого действия — кумарин, неодикумарин, синкумар, варфарин — образуют неактивные соединения с апоферментами, которые в печени участвуют в биосинтезе протромбина и проконвертина — факторов свертывания крови.

Медленное, но длительное антикоагулирующее действие проявляют антимагнитоциты витамина К. Дикумарин начинает действовать через 5 ч, максимальный эффект наступает на 2–3-й день и проявляется 5–10 дней. Неодикумарин в 4–5 раз менее активен: через 2–3 ч он всасывается из кишечника, через 16–18 ч проявляется максимальное действие, которое прекращается через 24–36 ч.

Фенилин проявляет антикоагулирующее действие в течение 48–72 ч, но он обладает кумулятивными свойствами, что представляет опасность при передозировке препарата. В этом отношении менее опасен неодикумарин, но с его помощью трудно удержать свертывание крови на оптимальном уровне.

**Тромболитические препараты.** При расстройствах биохимического состава крови ускоряется процесс коагуляции крови и в сосудах образуются тромбы, они вызывают тромбофлебиты и эмболии.

Процесс тромбообразования состоит из сближения и склеивания тромбоцитов (агрегация) и прикрепления тромба к поверхности стенки сосудов (адгезия). Для профилактики образования тромбов применяют антиагреганты — препараты, которые задерживают агрегацию тромбоцитов. Дипиридамола и салициловая кислота угнетают циклооксигеназу тромбоцитов и задерживают образование в них тромбоксина  $A_2$  — соединения, которое осуществляет агрегацию тромбоцитов и профилактирует образование тромбов.

При наличии тромбов назначают тромболитические препараты, они растворяют тромбы, которые образовались в сосудах. Тромб лизируется протеолитическими ферментами — фибринолизин, стрептолизин, трипсином, урокиназой, они растворяют нити фибрина и вызывают фрагментацию тромба. Фибринолизин — это физиологический компонент противосвертывающей системы крови, растворяющий нити фибрина свежих тромбов давностью не больше 24 ч, трипсин растворяет тромбы более давнего образования. Стрептаза содержит фермент стрептокиназу, которую получают из штаммов гемолитического стрептококка, она катализирует переход плазминогена в плазмин, который растворяет фибрин и способствует распаду тромба на фрагменты. Стрептолизин лизирует тромбы в первые 4–5 сут после формирования, быстрее — венозные, более медленно — артериальные тромбы. Урокиназа активирует профибринолизин крови и превращает его в фибринолизин, который расщепляет тромбы. Тромболитин, комплексное соединение трипсина и фибринолизина, растворяет свежие и давние тромбы. Тромболитическое действие препаратов усиливают димедрол, аминазин, кортизон, преднизолон, дикаин. Чтобы избежать образования новых тромбов, к трипсину или фибриногену добавляют гепарин, который повышает активность ферментов системы фибринолиза в зоне тромбообразования.

Синтетические активаторы фибринолиза — резорциновая кислота, йодбензойная кислота, бутадиион адсорбируются на сгустки фибрина, изменяют структуру белков и расщепляют тромб на фрагменты.

**Плазмозаменители.** При кровопаразитарных заболеваниях и гельминтозах, при кровопотерях вследствие травматических повреждений или длительных операций в организме уменьшается объем циркулирующей крови, снижается артериальное давление, уменьшается осмотическое напряжение плазмы, поступление кислорода к тканям, возникает гипоксия тканей. При резком падении артериального давления возникает шок.

Чтобы избежать шокового состояния и частично компенсировать потерю крови, применяют плазмозаменители. Они не могут полностью заменить важную функцию крови в транспорте кислорода, но увеличивают общий объем циркулирующей крови, снимают волевические расстройства, повышают осмотическое давление, восстанавливают кислотно-щелочное равновесие, обеспечивают ткани питательными веществами, электролитами, активизируют гемопоэз.



Плазмозаменители бывают белковыми, коллоидными и солевыми, они не равноценны по биологическим свойствам: наиболее ценные — белковые заменители крови. Натуральные препараты — сепрогидролизин, аминокептид, гидролизин Л-103, гидролизин ферментативный — это продукты гидролитического расщепления белков крови до аминокислот, часто с добавлением глюкозы. Белковые заменители крови не токсичны и не вызывают анафилактической реакции. Введенные внутривенно, они легко усваиваются тканями и используются для синтеза белка. Связывая токсины, белки действуют дезинтоксикационно. Синтетические заменители крови — неогемодез, глюкогемовит, гемовинил содержат соли натрия, калия, кальция, магния и хлора. По биологической ценности они менее эффективны, чем натуральные препараты.

Коллоидные заменители крови (полиглюкин, реополиглюкин) — это полимеры глюкозы, растворенные в изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением декстранов. Благодаря большой молекулярной массе и наличию коллоидных препаратов, после внутривенного введения они не проникают через стенку кровеносных сосудов и длительно циркулируют в крови. За сутки из организма выводится 45–60 % введенного препарата. Коллоидные заменители увеличивают общий объем циркулирующей крови, повышают артериальное и осмотическое давление, задерживают воду и предупреждают развитие отеков. Их применяют в первой стадии развития отеков, для профилактики шока при потере крови и резком падении артериального давления.

Солевые заменители крови (раствор Рингера, калинат) — это растворы солей электролитов в изотонической концентрации. Они обеспечивают организм водой, электролитами и повышают осмотическое давление. Наиболее оптимальное действие проявляют растворы, которые содержат хлор, калий и кальций в соотношении 1:2:2 с добавлением глюкозы. Солевые растворы быстро переходят из сосудистого русла в интерстициальные пространства и клетки. При введении большого количества раствора возникает отек тканей. Их применяют для неотложной помощи, чтобы избежать развития шокового состояния, при дегидратации организма, потере большого количества воды и электролитов, при поносах, для усиления диуреза.

**Стимуляторы кроветворения.** При гипохромной анемии уменьшается общее количество эритроцитов и снижается содержание гемоглобина. Причиной алиментарной анемии чаще бывает

низкое содержание железа в кормах. Для лечения при анемиях назначают препараты железа.

Для перорального введения применяют неорганические соли двухвалентного (закисного) или трехвалентного (окисного) железа. Они мало всасываются из кишечника, раздражают слизистую оболочку, замедляют перистальтику кишечника. Для лечения используют лактат или глицерофосфат железа, они входят в состав полиминеральных премиксов в комплексе с солями меди и кобальта.

Высокую лечебную эффективность проявляют железодекстраны — коллоидные растворы гидроксидов железа в низкомолекулярных полимерах глюкозы. После внутримышечного введения железа в течение 72 ч адсорбируется, и макрофаги транспортируют его в депо, оттуда оно в течение 7–10 сут используется в процессах эритропоэза. Железодекстраны назначают жеребят для активизации эритропоэза в первые дни после рождения, вводят препараты 1 раз в 7–10 сут.

Комплексный гемопозитический препарат — гемоплюс содержит витамины, минеральные вещества и аминокислоты, его вводят с интервалом 48 ч в течение 10 сут.

**Фармакотерапия при патологии печени.** Ведущая роль в дезинтоксикации эндогенных и экзогенных токсических веществ принадлежит печени. Она выполняет белоксинтезирующую и антиоксидантную функции, поэтому нарушения функции печени часто являются симптомокомплексом других заболеваний.

Сложность лечения патологии печени состоит в том, что диагностика заболеваний часто запаздывает, поэтому терапевтическими средствами не всегда можно восстановить ее функциональное состояние. Ассортимент специфических лекарственных препаратов для лечения печени ограничен, а при циррозе медикаментозное лечение малоэффективно. Необходимо отметить, что в печени метаболизируются лекарственные вещества, поэтому при гепатитах возникает повышенная чувствительность к различным химиотерапевтикам, замедляется биотрансформация и увеличивается период действия медикаментозных препаратов, и они могут проявить побочное действие даже в терапевтических дозах, поэтому следует избегать применения заведомо потенциально гепатотоксичных препаратов.

При гепатитах уменьшаются секреция и выделение желчи, в кишечнике происходят гнилостные и бродильные процессы, ухудшается усвоение питательных веществ корма, уменьшается синтез витаминов, поэтому в комплекс лечебных



мероприятий необходимо включать препараты не только этиологической, но и симптоматической и патогенетической терапии.

Этиологическая терапия при болезнях печени заключается в устранении причин, вызвавших патологические расстройства: при гельминтозах проводят дегельминтизацию, при бактериальных поражениях назначают антимикробные препараты.

Для лечения болезней печени бактериальной этиологии применяют антибиотики или сульфаниламидные препараты, которые на длительное время создают высокую терапевтическую концентрацию, не проявляя при этом побочного влияния на печень.

В больших количествах в печени накапливаются антибиотики группы макролидов, концентрация их в желчи в 4—8 раз выше, чем в крови. В меньших количествах, но в бактерицидной концентрации, в печени кумулируют левомецетин, линкомицин, энрофлоксацин. При хронических воспалительных процессах применяют морфоциклин, эритромицин, канамицин. Вместе с антимикробным действием они усиливают желчеобразовательную функцию печени.

При болезнях печени нецелесообразно назначать антибиотики группы стрептомицина, бензилпенициллина, хлортетрациклина: они угнетают синтез парааминогиппуровой кислоты, которая принимает участие в дезинтоксикационной функции печени. Хлортетрациклин понижает белоксинтезирующую функцию печени и вызывает дистрофию гепатоцитов. Противопоказаны гентамицин и ампициллин — они действуют гепатотоксически и угнетают желчеобразовательную функцию печени. Рифампицин при длительном применении вызывает холестаз и желтуху.

Из группы сульфаниламидных препаратов при заболеваниях печени применяют сульфален. Он накапливается в печени в концентрациях, в 2—4 раза больших, чем в крови, и проявляет длительное антимикробное действие. Противопоказаны сульфапиридазин и сульфадиметоксин, так как они провоцируют острую застойную гиперемия сосудов, что вызывает зернистую дистрофию гепатоцитов и очаговый некроз.

Высокую терапевтическую эффективность при инфекционных болезнях печени проявляют комплексные препараты сульфаниламидов с триметопримом — бисептол, трибрисен, бровасептол, гриветрим, тримеразин.

Патогенетическая терапия при гепатитах и гепатозах заключается в профилактике жировой дистрофии и повышении дезинтоксикационной и

белоксинтезирующей функций печени. При дистрофических изменениях паренхимы печени применяют серосодержащие аминокислоты — цистеин и метионин. Это донаторы метильных групп для синтеза белка и пластического материала в процессах регенерации тканей печени.

**Желчегонные средства.** Желчь выполняет важную роль в усвоении питательных веществ корма, повышает ферментативную активность кишечного сока, эмульгирует жиры, задерживает брожение кормовых масс в кишечнике. При заболеваниях, которые сопровождаются дистрофией печени (гепатозы) и воспалительными процессами (гепатиты), уменьшается синтез желчи в гепатоцитах и задерживается выделение ее из желчных ходов. Особенно важен этот процесс для лошадей, ведь у них отсутствует желчный пузырь, и секреция желчи происходит постоянно.

В зависимости от состояния желчеобразовательной функции печени применяют холесекреторные или холекинетические препараты.

**Холесекреторные препараты** — дегидрохолевая кислота, аллохол, холензим, дехолин содержат желчные кислоты или натуральную желчь, которые активизируют секрецию желчи в гепатоцитах, проявляют медленное, но длительное желчегонное действие. После введения дегидрохолевой кислоты усиление образования желчи проявляется 3—4 ч, после повторного введения усиление секреции желчи становится более длительным.

Эфирные масла и флавоноиды цветков бессмертника песчаного и рылец кукурузы усиливают синтез желчи и повышают ее ферментативную активность.

Препараты холесекреторного действия применяют при хронических расстройствах желчеобразования вследствие недостаточной секреторной функции печени, их задают животному 2—3 раза в сутки.

Холекинетические препараты усиливают выделение желчи из желчных ходов печени в двенадцатиперстную кишку. Магния сульфат, атропина сульфат, платифилина гидрохлорид действуют спазмолитически на гладкие мышцы желчных ходов, что облегчает поступление желчи в кишечник.

Эфирные масла цветков пижмы повышают тонус гладких мышц желчных ходов, что способствует выделению желчи из желчных ходов.

Препараты холекинетического действия назначают при спазмах желчных ходов вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции желчевыделения. Желчегонное действие наступает быстро, но длится недолго.



Большинство желчегонных препаратов одновременно проявляет холесекреторное и холекинетическое действие, усиливает секрецию желчи в печени и активизирует выхождение ее в двенадцатиперстную кишку. В частности, аллохол — комплексный препарат, который состоит из высушенной желчи и экстрактов чеснока и крапивы. Холензим содержит желчь и ферменты поджелудочной железы, официальный желчегонный сбор — растительные экстракты, усиливающие образование и выделение желчи и повышающие ее ферментативную активность.

Желчегонные препараты применяют при ахилии, гепатозах, гепатитах, энтероколитах, хронических расстройствах функции кишечника для лучшего усвоения питательных веществ корма.

**Гепатопротекторы.** В системе защиты организма от экзогенных и эндогенных токсических веществ ведущая роль принадлежит печени. Благодаря системе антиоксидантной защиты, в ней нейтрализуются продукты метаболизма и бактериальные токсины. При истощении резервов антиоксидантной защиты агрессивные метаболиты повреждают биологические мембраны гепатоцитов и происходит токсическое поражение печени.

При токсических и медикаментозных повреждениях печени, в патогенезе которых лежит свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран гепатоцитов, применяют препараты гепатопротекторного действия и антиоксиданты, которые дополняют естественную систему антиоксидантной защиты печени. Такое действие проявляют витамины А, Е, С, флавоноиды, селен. Они окисляют токсические соединения и предупреждают перекисное окисление липидов, а поэтому повышают стойкость биологических мембран к токсинам.

Никотиновая кислота активизирует образование глюкуронидов, которые принимают участие в процессах ацетилирования и метилирования токсических веществ в печени и выводятся из организма в форме биологически неактивных веществ.

Витамин Е и кальция пангамат усиливают неосинтез гликогена в печени и повышают дезинтоксикационную функцию печени. Аскорбиновая кислота и токоферол дополняют естественную систему антиоксидантной защиты печени и предупреждают перекисное окисление липидов.

Дипромоний и холина хлорид как источники метильных групп для синтеза фосфолипидов клеточных мембран гепатоцитов активизируют утилизацию липидов в печени и предупреждают жировую дистрофию.

Дистинол содержит бутилокситолуол и диметилсульфоксид, которые нормализуют окисление липидов, активизируют метаболические процессы в печени, что способствует нейтрализации токсических веществ.

Цианокобаламин усиливает липолитическую функцию печени и предупреждает жировую дистрофию, повышает устойчивость гепатоцитов к деструктивному действию токсических веществ.

Флавоноиды и фенольные соединения цветков бессмертника песчаного дополняют естественную антиоксидантную систему гепатоцитов, активизируют энзимные процессы, стабилизируют состояние клеточных мембран и укрепляют проницаемость стенки капилляров.

**Фармакотерапия ран и травм.** При травматических повреждениях тканей возникают болевая реакция, кровотечение и инфицирование раны бактериальной микрофлорой. Врачебная помощь заключается в остановке кровотечения, проведении хирургической обработки раны, стимулировании процессов регенерации и создании в ране асептических условий на всех этапах заживления.

Лошади особенно чувствительны к боли, поэтому при сильных травматических повреждениях кожи и тканей с переломами костей, чтобы избежать болевого шока, внутримышечно вводят нестероидные гормоны: дексаметазон, гидрокортизон, кортикотропин, преднизолон, при чрезмерной боли назначают наркотические препараты — ксилазин, кетамин, ромпунь в успокаивающих дозах.

При первичной хирургической обработке раны удаляют омертвевшие ткани и лоскуты кожи, останавливают кровотечение. Для защиты раны от микрофлоры волосы вокруг нее выстригают, а кожу дезинфицируют 5 %-м спиртовым раствором йода, при необходимости на рану накладывают хирургические швы.

Для остановки кровотечения применяют коагулянты местного действия — тромбин, фибриноген, феракрил, раствором коагулянта пропитывают марлевую повязку или на рану накладывают гемостатическую салфетку.

Асептическую послеоперационную рану для защиты от механических и химических раздражителей и микробной контаминации покрывают клеевой повязкой (алюмозоль, лефузоль, хронидин, антисептическая полимерная клеевая композиция). Жидкие клеевые повязки выпускают в виде аэрозоля, в состав которого входят антисептический препарат, анестезирующее вещество и пластификатор. Аэрозоль наносят на поверхность



раны, она покрывается тонким плотным эластичным слоем, который удерживается на поверхности 3—5 суток. Клеевые повязки нельзя наносить на кровоточащую рану или при наличии в ней гнойного экссудата, так как под влиянием крови и экссудата пленка быстро разрушается. В таких случаях сначала необходимо остановить кровотечение, удалить экссудат и подсушить рану.

Рана заживает по типу репаративного воспаления в три фазы: деструктивная, восстановительная, заключительная. Фармакологическое влияние на течение раневого процесса направлено на оптимальное поддержание и активизацию биологических фаз заживления раны, создание в ней соответствующего рН в зависимости от фазы процесса и обеспечение в ране асептичности на всех фазах.

В первой, деструктивной, фазе в ране накапливаются продукты распада тканей, которые создают ацидоз. Чем тяжелее течение патологического процесса, тем сильнее проявляется ацидоз в ране, он достигает максимального уровня на 4—5-е сутки развития воспалительного процесса. Кислая среда раны задерживает рост стафилококков, протея, кишечной палочки, но способствует росту стафилококков. Для того чтобы поддерживать кислую среду в ране, ее промывают слабым раствором щавелевой или лимонной кислоты.

Инфицированные раны для обеспечения асептики обрабатывают официальными присыпками (заживляющая антисептическая присыпка — ЗАП, йодоформная). В состав присыпок входит стрептоцид или норсульфазол. Эти сульфаниламиды вызывают гибель стрептококков, которые являются постоянными спутниками раневого процесса. Йодоформ действует как антимикробное и вяжущее средство, он имеет специфический запах, который отпугивает от раны насекомых. После расщепления йодоформа освобождается активный йод, который окисляет продукты метаболизма и бактериальные токсины, действует противовоспалительно и местно обезболивающе. В некоторых присыпках содержатся борная или салициловая кислоты, которые активизируют процессы регенерации кожного покрова.

При наличии в ране гнойного экссудата ее промывают антисептическим раствором окислителя — 0,1 %-м раствором калия перманганата или 3 %-м раствором пероксида водорода. Окислители проявляют антимикробное действие быстро, но кратковременно и только на поверхности раны. Они вызывают гибель вегетативных форм бактерий. Наличие в ране гнойного экссудата и некротизированных тканей уменьшает

антимикробное действие окислителей. В таких случаях рану промывают 0,1 %-м раствором этикридина лактата или нитрофуранов. Высокую антимикробную эффективность обеспечивает промывание раны спиртовым раствором антибиотика грамицидина.

Высокую терапевтическую эффективность при инфицированных ранах проявляет ихтиол, действуя антимикробно, противовоспалительно, анестезирующе. Умеренно раздражая нервные окончания, ихтиол активизирует местное кровообращение, улучшает трофику тканей, стимулирует рост грануляционной ткани.

Водные растворы антисептиков мацерируют ткани, поэтому уменьшается их резистентность к патогенной микрофлоре. Промывание раны водными растворами антисептиков проводят лишь при наличии большого количества гнойного экссудата. Чтобы обеспечить санацию и избежать мацерации тканей, рану промывают йодофорами (йодиолом, йодонатом, йодопирином). Это растворы йода в поливиниловом спирте, не раздражающие тканей и проявляющие длительное антимикробное действие.

Для очищения от гнойного экссудата на рану накладывают марлевую повязку, пропитанную гипертоническим раствором натрия или магния сульфата. Вследствие высокого осмотического давления солей из тканей в сторону повязки диффундируют гнойный экссудат, токсины и продукты метаболизма, при этом уменьшается диссимиляция и генерализация раневой инфекции.

При наличии некротизированных тканей рану промывают раствором литических протеаз — трипсина или химотрипсина, которые лизируют и расщепляют мертвые ткани. Длительное литическое действие проявляют ферментные препараты — имозин и профензим. Это протеазы, иммобилизованные на полимерных носителях; не повреждая живых тканей, они избирательно расщепляют некротизированные ткани. Литическое действие в ране протеазы проявляют несколько часов, что обеспечивает надежный гидролиз нежизнеспособных тканей. Под влиянием протеаз очищение ран от мертвых тканей происходит в 2 раза быстрее, чем после применения трипсина.

Антисептику в ране поддерживают нанесением на ее поверхность антисептических мазей или линиментов. Высокоэффективны мази, содержащие антибиотики или сульфаниламиды: стрептоцидная, сульфатиазоловая, окситетрациклиновая. При наличии бактериальной микрофлоры, устойчивой к антибиотикам, применяют раносан или



ранозоль. Эти мази содержат фурацилин, действующий антисептически, глицерин, уменьшающий напряженность воспаленных тканей, касторовое масло, воск (или прополис), которые способствуют росту грануляционной ткани.

В восстановительной фазе заживления раны с помощью фармакологических препаратов активизируют процессы пролиферации и образование фибробластов. В этой фазе ацидоз в ране сменяется алкалозом, щелочное рН раневого содержимого задерживает рост стафилококков — наиболее опасных гнилостных бактерий. Активно разрастается грануляционная ткань, она защищает ткани от бактерий и продуктов метаболизма, по краям раны происходит активная эпителизация. Со временем грануляционная ткань инфильтрируется фибробластами, и в ране образуется соединительная ткань. В фазе восстановления применяют мази, которые обеспечивают септичность раны и рост грануляционной ткани. В состав мазей лекасеппал и мирастиминовой входят фитонциды, биофлавоноиды, хлорофилл, эфирные масла эвкалипта, кедра, лавра. Такие мази обеспечивают высокую антимикробность и быструю грануляцию раны.

В заключительной фазе заживления раны лечение направлено на поддержание асептичности и активизацию роста грануляционной ткани. В этой фазе необходимо поддерживать реакцию раневого содержимого близкой к нейтральной, что способствует росту грануляционной ткани и эпителизации раневой поверхности. При вялой грануляции на рану наносят мази альбуминовую, имунофановую, прополиса, апимаст. Они приготовлены на гидрофильной водорастворимой основе и не содержат антисептиков, проявляющих местное раздражающее действие. В составе мазей имеются высокоактивные биологические препараты — альбумин сыворотки крови, прополис, мирастимин, которые активизируют в ране процессы пролиферации.

В летнее время рану у лошади необходимо защищать от крылатых насекомых, особенно от вольфартовой мухи, которая откладывает личинки непосредственно в рану. Против мух применяют йодоформную или другие антисептические присыпки, содержащие репелленты, мази со специфическим запахом. Ихтиоловая и йодоформная мази обладают противовоспалительным, антисептическим и репеллентным действием.

**Фармакотерапия при болезнях кожи.** Кожа лошади тонка и очень чувствительна, она обильно снабжается кровью и имеет большое количество потовых желез. От внешних раздражителей и для

обеспечения функционального состояния кожа защищена жиропотом. Указанные особенности анатомического строения кожи лошади делают ее уязвимой к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Болезни кожи возникают как симптомокомплекс при некоторых инфекционных заболеваниях, поражении дерматофитными грибами и чесоточными клещами. Аллергическое воспаление кожи — крапивница — возникает при повышенной чувствительности лошадей к действию некоторых лекарственных препаратов (антибиотики группы пенициллина), при сывороточной болезни, укусах насекомых.

Болезни лошадей с симптомами кожной аллергии трудно поддаются лечению, для этого применяют препараты общего и местного антиаллергического действия.

Воспаления кожи у лошадей в форме аллергии наблюдаются при сывороточной болезни, лекарственная аллергия — после введения кофеина, антибиотиков группы пенициллина, при укусах насекомых. Местное воспаление кожи в виде экземы и дерматита возникает при нарушении гигиены кожи, поражении кожи чесоточными клещами или дерматофитными грибами. Это аллергическая эпидермальная реакция организма в ответ на воздействие чрезмерных раздражителей. Аллергические воспаления проходят в острой или хронической форме. Кожная аллергия и зуд вызывают сильное беспокойство лошади.

При аллергиях применяют противовоспалительные и десенсибилизирующие препараты антигистаминного действия. Конечным результатом аллергической реакции является воспалительная реакция тканей, поэтому противовоспалительное действие стероидных гормонов в таких случаях особенно эффективно. При экземах и дерматитах используют антиаллергены и местную терапию воспаленных участков кожи.

В качестве противовоспалительных средств общего действия назначают кортикостероидные гормоны — гидрокортизон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флюометазон. Противовоспалительное влияние кортикостероидов обеспечивается торможением биосинтеза гистидина и простагландинов, а также противоаналгическим действием стероидных гормонов. Уплотнение эндотелия кровеносных сосудов задерживает миграцию лейкоцитов, снижает активность фагоцитоза и задерживает развитие воспалительного процесса.

При сывороточной болезни внутривенно вводят кортизона ацетат или преднизолон. Синтети-



ческий кортикостероид дуфакорт — это сильное противовоспалительное средство при аллергических воспалениях кожи и опорно-двигательного аппарата. Препарат вводят внутримышечно (5—20 мл) с интервалом 24 ч.

Нестероидные противовоспалительные средства, производные салициловой кислоты и пиразолона по сравнению со стероидными гормонами имеют более ограниченное значение при лечении острых воспалительных процессов, их применяют при хронических воспалениях кожи.

В качестве противовоспалительных средств эффективны препараты кальция: кальция хлорид, лактат или борглюконат. Ионы кальция имеют свойство уплотнять эндотелий капилляров и ограничивать возникновение отека и распространение воспаления.

Витамин С и рутин, как и кальций, укрепляют эндотелий сосудов, их применяют отдельно или в комплексе (препарат аскорутин) при хронических воспалениях кожи.

Местные экзематозные поражения возникают при неудовлетворительной гигиене кожи, чаще под гривой или вокруг корня хвоста лошади. Экземы могут протекать в форме острого воспалительного опухания кожи или более тяжелых воспалительных процессов, которые могут осложняться бактериальной инфекцией.

При экземах, проходящих с воспалительным опуханием кожи, волосы на пораженном участке коротко остригают или выбривают и накладывают компресс из жидкости Бурова, 2—4 %-го раствора уксусного глинозема или наносят охлаждающий гель «айс-блю».

В случаях экзематозных поражений кожи с выпотеванием экссудата применяют мази, которые оказывают вяжущее, подсушивающее и антисептическое действие. Высокую терапевтическую эффективность проявляет мазь цинковая и вентунмент.

При воспалениях кожи с наличием пустулезной сыпи на кожу наносят парафиновое масло или охлаждающую мазь, состоящую из ланолина (16 г), вазелина (8 г), глицерина (6 г).

При влажной экземе применяют пасту, состоящую из крахмала и оксида цинка (по 2 ч), ланолина и вазелина (по 1 ч), при осложнении патологического процесса бактериальной инфекцией к пасте добавляют 5 % ихтиола и 5 % рыбьего жира. При экземах, которые сопровождаются зудом, наносят мазь амидерм, в ее составе содержатся антибиотик канамицин и противовоспалительное средство дексаметазон.

У лошадей часто бывают хронические экземы на коже плечевого сустава. Лечение такой экземы отличается от терапии других экзематозных поражений кожи тем, что не следует слишком коротко остригать волосы на этом суставе. Кожу сустава необходимо тщательно обмыть теплой водой с мылом или 2 %-м раствором пероксида водорода, затем высушить салфеткой. На сухую кожу тонким слоем наносят мазь. Обработанный участок защищают повязкой, которую меняют ежедневно. При замедленной эпидермизации поврежденного участка или при наличии разрастания ткани под повязку вносят порошок ацетата свинца.

Дерматиты — воспаления кожных покровов, чаще возникающие вследствие нарушения гигиены, воздействия чесоточных клещей или личинок желудочного овода. При влажных дерматитах на поверхность кожи выделяется экссудат, он высыхает в плотные корочки, под которыми скапливаются выделения, гной и размножается гнилостная микрофлора.

При сухих дерматитах кожу обмывают антисептическим шампунем ветицерм или теплой мыльной водой, 2 %-м раствором натрия гидрокарбоната, затем подсушивают салфеткой и смазывают 2 %-м спиртовым раствором бриллиантового зеленого. Корочки размягчают борным вазелином.

При влажных дерматитах кожу припудривают антисептическим порошком, оксидом цинка, висмута субнитратом, йодоформом или наносят цинковую или ксероформную мазь. Если поверхность кожи очень сильно мокнет, хорошо сушит и снимает воспаление присыпка следующего состава: оксида цинка 50 г, кислоты салициловой 5 г, кислоты борной 5 г, талька 250 г или присыпка, состоящая из активированного угля, квасцов и крахмала в равных количествах.

Для действия на бактериальную инфекцию используют присыпку ветзим, содержащую деготь, хлорофил и антимикробный препарат. Высокоэффективны препараты алюминия: алюмизол, алюдерм, алюминия спрей, которые содержат алюминия гидроксид, проявляющий вяжущее, подсушивающее и противомикробное действие. При гнойных процессах пораженные участки обрабатывают дезинфицирующим средством для кожи йод-спрей.

Препараты, содержащие глюкокортикоидные гормоны, проникают в волосяные мешочки, потовые и жировые железы и способствуют развитию там патогенной микрофлоры. Поэтому при дерматитах глюкокортикоиды применяют



в составе комплексных препаратов с антибиотиками — мазь оксикорт, амидерм — водная суспензия антибиотика канамицина и дексаметазона. Глюкокортикоидные препараты противопоказаны при поражении вирусами и дермофитными грибами.

При гиперкератозе — уплотнении кожи вследствие чрезмерного ороговения эпидермиса — назначают 5—10 %-ю салициловую или резорциновую мазь с добавлением серы.

При дерматитах и экземах кожу моют теплой мыльной водой или 2 %-м раствором питьевой соды, подсушивают и смазывают 2 %-м спиртовым раствором бриллиантового зеленого или 5 %-м раствором пикриновой кислоты. Мокнувшие экземы припудривают антисептическим порошком, оксидом цинка, висмута субнитратом, йодоформом либо наносят цинковую или ксероформную мазь. Если поверхность кожи мокнет очень сильно, хорошо сушит и снимает воспаление присыпка следующего состава, г: оксида цинка — 50, кислоты салициловой — 5, кислоты борной — 5, талька — 250.

Вследствие нарушений гигиены содержания кожи у лошадей возникает себорея — воспаление сальных и потовых желез. Она бывает жирной при чрезмерном выделении жира или сухой при недостаточном его выделении. При себорее шелушится эпидермис и возникает зуд, что вызывает расчесы и травмы кожи. Для лечения применяют препараты определенного состава: при сухой себорее назначают SeboVet DRY или ветидерм, содержащие салициловую кислоту, которая активизирует регенерацию эпителия, серу — источник белка для эпителиальной ткани и глицерин, обеспечивающий мягкость и эластичность кожи. При жирной себорее применяют SeboVet CLEAN, амидерм, ветзим — препараты, содержащие компоненты, которые сорбируют экссудат, действуют антимикробно и устраняют зуд.

Много неприятностей лошади доставляет зуд, который возникает при хронических заболеваниях почек, обтуративной желтухе, поедании фотосенсибилизирующих кормов. Зуд (постоянно или периодически), распространяется по всему телу. Местный зуд возникает при дерматитах и экземах, поражениях кожи накожными паразитами. Зуд является причиной постоянного возбуждения животного и возникающих при этом осложнений в результате расчесывания либо разгрызания кожи.

Средства, ослабляющие зуд, используют как вспомогательные, дающее временное облегчение страдающему животному. Для устранения постоянного зуда применяют нейролептики или транк-

виллизаторы — реланиум, элениум, радедорм. Указанные препараты не устраняют состояние повышенной чувствительности кожи, действие их в организме исключительно симптоматическое. Оно продолжается так долго, как долго в организме находится алергизирующий агент. Наружно применяют мазь "Веталонг", содержащую синтетические кортикостероиды противовоспалительного действия.

Симптоматическое наружное лечение при зуде заключается в аппликации на болезненно измененные участки кожи препаратов местного анестезирующего действия. Для этого применяют бритье волос, мытье мыльной водой с использованием серного или дегтярного мыла, влажные компрессы из настойки ромашки, мазь "Веталонг".

Одним из симптомов болезней кожи является чрезмерное потение лошади, которое возникает на почве расстройств функции потовых желез. Обильное выделение пота происходит после скармливания тыквы или барды, при отравлении фосфорорганическими соединениями. У лошади происходит постоянное выделение пота на всей поверхности кожи или локально, на отдельных участках.

При обильном потоотделении кожу обмывают 10 %-м раствором салициловой кислоты, 2—5 %-й уксусной водой или 0,1 %-м формальдегидом.

Противоположным явлением является аниурозис — отсутствие выделения пота. Скаковые лошади, вывезенные в тропическую местность, не потеют даже во время высоких физических нагрузок. В коже непотеющей лошади около 10 % протоков потовых желез закупорены кератиновыми пробками. Это не является причиной болезни, а лишь способствует последующему нарушению потовыделения. Кожа становится сухой и теряет эластичность, что ухудшает спортивные качества лошади.

При аниурозисе назначают йодированный казеин (протамон) — 10—15 г в течение 4—5 дней, с кормом задают РЭД-рокус — йодированную минерально-солевую подкормку в виде лизунца.

Выпадение волос (алопеция) при здоровом внешнем виде кожи бывает следствием нарушения кожного питания, отравления таллием или селеном. Местное облысение возникает при поражении кожи эктопаразитами или чесоточными клещами. Для лечения алопеции применяют витамин Н или кислоту пантотеновую.

Косметические препараты для лошадей. Слово-сочетание "косметика для лошадей" звучит необычно, но оно максимально точно определяет ту



комплексную систему средств по уходу за лошадью, которая широко применяется во всем цивилизованном мире.

Кожа животных постепенно естественным образом загрязняется отмершими клетками эпидермиса, кожными выделениями, пылью, грязью и микроорганизмами. Все это надолго задерживается на ней и служит благоприятной средой для микроорганизмов и кожных паразитов (власоедов и клещей). Отсутствие должного ухода за кожей вызывает зуд, снижает терморегуляцию кожного покрова, поэтому необходимо систематически и тщательно ухаживать за кожей и шерстью лошади и поддерживать ее в здоровом состоянии.

Регулярное расчесывание и вычесывание полезно и обязательно для лошадей, но особенно важен при этой процедуре массаж поверхности кожи, который улучшает ее кровоснабжение. Нельзя мыть кожу лошади мылом или обычными шампунями, предназначенными для человека, так как кислотный баланс кожи человека и лошади разный, а большинство шампуней для людей имеют в своей основе кислоты, которые способствуют удалению необходимого жирового защитного слоя, нормального для волосяного покрова лошади. Такое мытье приводит к сухости кожи либо наоборот — к гиперфункции сальных желез. У животных слой жировой смазки больше, чем у человека, и специальные шампуни для лошадей учитывают эту особенность — после их применения этот слой не разрушается. Мытье, расчесывание, массаж и моченка нужны не только для красоты, и не только перед выставкой и соревнованиями, а постоянно, для обеспечения здоровья и хорошего самочувствия лошади.

В состав шампуней для лошадей входят различные вещества, которые улучшают состояние волос, предохраняют их от пересыхания, придают блеск. В зависимости от состояния кожи применяют соответствующие шампуни, характеристика которых представлена далее.

*Спрей-кондиционер для тусклых волос* содержит гидроксиэтилцеллюлозу, глицерин, гидролизат коллагена, экстракты лекарственных растений, поликватерниум-7, цетримониум хлорид, алангоин, пантенол, полисорбат-20, лимонную кислоту, фенолип, витамин B<sub>5</sub>, растворенный в очищенной воде. Шампунь удобен в применении, поддерживает шерсть лошади в идеальном состоянии, придает стойкий здоровый блеск любому типу конского волоса. Витамин B<sub>5</sub> препятствует истончению и запутыванию волос гривы и хвоста, гидролизат коллагена оживляет волос по всей

длине. Кондиционирующие и пленкообразующие компоненты предохраняют выгорание волос и отталкивают от них пыль и грязь. Приятный аромат шампуня не привлекает насекомых.

*Спрей-кондиционер для гривы и хвоста* — шампунь, который содержит гидролизат коллагена, глицерин, эфирное масло, протеин овса, бензофенон-3, дегиквар С, фенолип, УФ-фильтр, витамин B<sub>5</sub>. Увлажняет и придает гриве и хвосту естественный блеск и мягкость. Облегчает расчесывание и препятствует запутыванию волос, обеспечивает необходимое увлажнение, укрепляет шерсть и предупреждает сухость и шелушение кожи, УФ-фильтр препятствует выгоранию шерсти. Грива и хвост после применения кондиционера становятся мягче и легко расчесываются.

*Шампунь концентрированный* содержит натрия лаурилсульфат, кокамидопропилбетаин, пантенол, экстракты лекарственных трав, натрия хлорид, фенолип, витамин B<sub>5</sub>, масло чайного дерева, предназначен для ухода за сильно загрязненным кожно-волосяным покровом лошади. Придает блеск волосу, хорошо удаляет пыль, грязь, пот, не нарушая при этом жировой смазки кожи, стимулирует заживление ран и царапин, повышает яркость естественной окраски волоса.

*Шампунь от перхоти* содержит натрия лаурил сульфат, октопирокс, экстракт лекарственных трав, нутрилан-1, ламепон, поликватерниум, полисорбат, фенолип, натрия хлорид, протеин. Шампунь сбалансирован по pH, поэтому не нарушает природный защитный барьер кожи. Он надежно ухаживает за кожей лошади, способствует удалению перхоти. Протеин активизирует рост волоса и придает ему блеск, пленкообразующие компоненты, которые содержатся в шампуне, защищают волосы от дальнейшего загрязнения.

*Шампунь-бальзам восстанавливающий*, содержащий натрия лаурилсульфат, ментол, кокамидопропилбетаин, глицерилстеарат, цетилстеариловый спирт, деготь березовый, ламепон, прополис, эфирное масло, протеин овса, лимонную кислоту, фенолип, предназначен для тщательной обработки кожно-волосяного покрова, который утратил здоровый внешний вид вследствие общего истощения или после заболеваний. Действует дезинфицирующе, способствует заживлению ран, травматических повреждениях кожи.

*Шампунь-бальзам релаксирующий* с натрия лаурет сульфатом, ментолом, глицерилстеаратом, цетилстеариловым спиртом, маслом мяты, экстрактами ромашки и лопуха, протеинами овса,



лимонной кислоты очищает и охлаждает кожу, снимает ощущение усталости и успокаивает животное, улучшает общее состояние волосяного покрова.

**Видовая чувствительность лошадей к ветеринарным препаратам.** У лошадей имеются определенные анатомические и физиологические особенности, в частности, маленький однокамерный желудок и большая слепая кишка, приспособленные к перевариванию высокопитательного зернового корма. Умеренно развиты бронхиальные железы, поэтому отхаркивающие препараты проявляют слабое действие. Сильно развитая вегетативная иннервация сердца способствует высокой эффективности ваготропных средств. У лошади есть рвотный центр, но при антиперистальтических движениях желудка и кишечника происходит рефлекторное закрытие сфинктеров желудка, поэтому лошадям противопоказаны рвотные препараты.

Эти и другие особенности анатомии и физиологии лошади влияют на фармакодинамику лекарственных веществ и требуют особой осторожности при применении некоторых препаратов. У лошадей бывают заболевания, которыми другие животные не болеют, — мыт, герпесвирусные инфекции, инфекционная анемия. На возникновение заболеваний влияет даже масть: например, у лошадей светлой масти возникает аллергия после поедания фотосенсибилизирующих растений. По породе лошади можно определить потенциальную предрасположенность к определенным заболеваниям: лошади арабской, орловской рысистой и першеронской пород чаще заболевают меланосаркомой, у лошадей с белыми отметинами на конечностях — слабый и рыхлый копытный рог и они предрасположены к кожным заболеваниям.

Лошади проявляют повышенную чувствительность к антибиотикам группы натуральных пенициллинов, аламицину, амоксиклаву, ампициллину, амурилу, оксациллину, а также группы окситетрациклина — тетрасолу, дуфациклину. Указанные антибиотики вызывают аллергическую реакцию у лошадей. Препараты тилана — тетравет и спектолинк оказывают гепатотоксичное воздействие на старых лошадей. Антибиотики группы фторхинолонов (энрофлоксацин, офлоксацин, энрофлекс) часто проявляют побочное действие. Лошади характеризуются повышенной чувствительностью к препаратам группы линкозамидов (линкомиксу, линкоцину, линколспектину, линкомицин-спектиномицину), группы тетрациклина (тетравету, тетрасолу, терамицину), а также к хлортетрациклину. Противопоказан им инсектицидный препарат тактик, антигельминтик левами-

зол. Фебантел не проявляет побочного действия, а комбинированные препараты, содержащие фебантел и празиквантел, вызывают у лошадей диарею, а в некоторых случаях и колики. Успокаивающие препараты пентобарбитал натрия и аминазин у взрослых лошадей производят кратковременное возбуждение. После приема анальгетика фенилбутазона снижается аппетит, иногда возникает диарея. У лошадей, в отличие от других животных, атропин не уменьшает саливацию и не снижает секрецию бронхиальных и потовых желез.

Кобылам на последних месяцах жеребости противопоказаны антигельминтные препараты гиповерм и ивомек, а жеребят до 4-недельного возраста — антигельминтик пирантела эмбонат.

За 4 суток до начала соревнований лошадям не назначают препараты седативного и транквилизирующего действия. Кобылам для угнетения эструса противопоказаны гестагенные гормональные препараты: они снижают реакцию лошади и расслабляют скелетную мускулатуру. Азаперон вызывает интенсивное потоотделение и тремор мышц.

**Эвтаназия.** Срок жизни лошади — 20—25 лет, но лошади, особенно спортивные, иногда становятся непригодными для эксплуатации значительно раньше. Одним из отличий ветеринарной медицины является то, что ветеринария берет на себя ответственность за проведение эвтаназии, обеспечивая лошади быструю и безболезненную искусственную смерть. Обычно это осуществляют введением морбитальных препаратов либо отстреливанием из пистолета.

Отстреливание имеет то преимущество, что лошадь не подозревает о нем; к отрицательным моментам следует отнести стресс для присутствующих, а также шум, привлекающий внимание окружающих.

Для фармакологической эвтаназии лошади внутривенно вводят барбитуровую кислоту в дозе, в 2 раза большей наркотической. Официальным препаратом для эвтаназии является морбитал, содержащий фенобарбитал натрия и пентобарбитал. Препараты барбитуровой кислоты угнетают дыхание и сердечную деятельность, что приводит к коллапсу животного и смерти без судорог. Однако какой бы метод не был использован, после любой процедуры у лошади возникают судороги и тяжелые дыхательные движения, а то, что у лошади при этом глаза остаются открытыми, шокирует присутствующих.

Сегодня наилучшими препаратами для эвтаназии лошади являются миорелаксанты — дитилин и диплацин, они парализуют нервно-мышечную



передачу нервных импульсов на скелетные мышцы, поэтому не происходит сокращения мышц, в том числе и грудной клетки, и смерть наступает вследствие паралича центра дыхания без возбуждения и судорог.

**Ветеринарная аптечка.** Для оказания неотложной помощи лошади на ферме должна быть ветеринарная аптечка с обязательным набором таких лекарственных средств. Вазелин и рыбий жир необходимы для смягчения кожи. Для обработки травматических повреждений и санации кожи применяют 3 %-й раствор пероксида водорода или 0,1 %-й раствор марганцовокислого калия, для обработки раны — 10 %-ю ихтиоловую мазь, для санации кожи — 1 %-й раствор бриллиантового зеленого, 5 %-й спиртовой раствор йода. Камфорный спирт используют при ревматических воспалениях мышц, растяжениях, миозитах. Активированный уголь и таннин — это антидоты при отравлениях и токсикозах. Возбуждающие препараты: 10 %-й раствор кофеин-бензоата натрия или 20 %-й масляный раствор камфоры. Общеукрепляющее средство — 40 %-й раствор глюкозы в ампулах.

В аптечке должен быть перевязочный материал: вата и бинты; удобна в применении самоклеящаяся фиксирующая лента (состав — 91 % полиэстера и 9 % спандекса), длина ленты 450 см, ширина 2,5—15 см. С помощью ленты быстро и легко накладывается повязка, она надежно удерживается на коже, поэтому не нужно дополнительно применять зажимы и заклепки, лента не прилипает к шерсти, фиксируется за счет сцепления последующего слоя с предыдущим, легко сгибается, что позволяет использовать ее на самых сложных участках тела. Лента обеспечивает хорошую фиксацию. Повязка воздухопроницаема и влагоустойчива, под ней создается равномерное давление, она отличается высокой прочностью, легко и быстро удаляется и может быть использована несколько раз. Повязка «Анималинтекс» — это многослойный перевязочный материал со специальной пропиткой, обладающей сорбирующими свойствами. Применяется как сухая повязка при растяжениях и ушибах, инфицированных ранах.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ СОБОЙ

К факторам, лимитирующим работоспособность человека, можно отнести и перегрузку лекарственными веществами допинговой и недопинговой категории. Рекомендуются срочная отмена всех «лишних» лекарственных средств, а при токсических осложнениях — назначение антагонистов или антидотов. Даже однократное применение некоторых стимуляторов нервной системы (амфетаминов, сиднофена, сиднокарба, стрихнина, секуренина) почти всегда вызывает вторую фазу — резкое угнетение работоспособности спортсмена, которое может длиться несколько дней.

При введении в организм двух и более лекарственных веществ между ними возникает взаимодействие, которое может выражаться в усилении действия друг друга (суммация или синергизм), ослаблении конечных эффектов (фармацевтическая несовместимость — взаимодействие ингредиентов между собой, фармакологическая несовместимость — антагонизм), в сингоантагонизме (одни эффекты потенцируются, а другие ослабляются) и парадоксальной интерференции (один препарат искажает действие другого).

Так, не рекомендуется введение витаминов в одном растворе, так как витамин С является сильнейшим восстановителем и может нейтрализовать витамины  $B_{12}$ , PP и  $B_2$ , а совместное применение витаминов  $B_1$ ,  $B_6$  и  $B_{12}$  нецелесообразно в связи с тем что кобальт витамина  $B_{12}$  способствует разрушению других витаминов. Глюкоза при использовании ее со щелочнореагирующими препаратами (анальгин, натрия гидрокарбонат и др.), изониазидом и другими образует токсические соединения.

Всасывание некоторых лекарств в желудке затрудняется в результате химических реакций — сульфат железа нарушает всасывание тетрациклинов из-за образования комплексов, хлорид кальция образует нерастворимый комплекс с некоторыми органическими и жирными кислотами.



## ГЛАВА 3

# Фармакологические средства и другие субстанции, запрещенные в спорте

Н. А. Горчакова, Л. М. Гунина, Р. Б. Косуба, С. А. Олейник,  
В. Н. Платонов, Р. Д. Сейфулла, И. С. Чекман

Политическое, экономическое, социальное значение спортивных побед в современном мире постоянно возрастает; они способствуют как прославлению победителей и призеров соревнований, так и повышению престижа стран, представляемых спортсменами-триумфаторами. Однако непрекращающийся рост спортивных рекордов порождает весьма острое соперничество на Олимпийских играх, чемпионатах мира и других крупных турнирах, и, естественно, организм спортсменов подвергается высочайшим по интенсивности и объемам (нередко чрезмерным) тренировочным и соревновательным нагрузкам. Все упомянутые факторы побуждали спортсменов и специалистов, работающих в спорте и смежных с ним сферах, заниматься не только совершенствованием системы отбора и подготовки спортивных талантов, техники и тактики видов спорта, улучшением материальной базы и решением организационных вопросов, но и изыскивать всевозможные, нередко неблагоприятные способы, направленные на обеспечение победы на спортивных аренах любой ценой.

Одним из таких путей является широкое использование в спорте различных лекарственных средств, применяемых в избыточных количествах, неестественными методами, идущими в разрез с интересами здоровья спортсменов, принципами спортивной этики. Эти средства, с одной стороны, стимулируют работоспособность спортсменов, а с другой — нарушают естественный ход физиологических и психологических процессов в организме спортсмена. Эти вещества и методы классифицируются как допинг, и их применение в спорте запрещено.

### ИСТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДОПИНГА В СПОРТЕ

Проблема применения допинга в спорте и борьбы с ним существует очень давно. Вещества и методы, повышающие работоспособность чело-

века, применялись задолго до того, как в Древней Греции были организованы первые Олимпийские игры, где различные стимуляторы использовались спортсменами для получения лучших результатов. Есть свидетельства, что еще в III в. до н. э. в Греции спортсмены-олимпийцы использовали вещества, улучшающие их результаты. Участники древнегреческих Олимпийских игр считали, что семена кунжута повышают выносливость в беге, а борцу перед схваткой необходимо съесть десять фунтов ягнятины, запив ее вином со стрихнином. Использовались также некоторые лекарственные растения, семенники убитых животных, употреблявшиеся в пищу, всякие методы заговоров и другие приемы. Использовали стимулирующие вещества и Вавилон, и Древний Египет, которые вели активные военные действия со своими соседями и нуждались в повышении боеспособности воинов, а также, возможно, и спортсменов. В дальнейшем и Европа стала применять стимулирующие средства в связи с завоеваниями Александра Македонского и впоследствии — Римской империи. Индейцы Северной и Южной Америки также издавна использовали различные стимуляторы, преимущественно растительного происхождения (кока, сарсапарилла).

Слово “допинг”, первоначально использовавшееся для обозначения напитка, который южноафриканские племена принимали во время религиозных ритуалов, в спорте стало применяться с 1865 г. Впервые термин “допинг” применили по отношению к спортсменам, принимавшим стимуляторы во время соревнований по плаванию, проводившихся в Амстердаме. Однако имеются данные, согласно которым, словом “допинг” уже в первой половине XIX в. называли наркотические средства, которые давали лошадям, участвующим в конных скачках, проводившихся в Англии.

Стимулирующие препараты не только помогали побеждать, но и нередко негативно воздействовали на здоровье спортсменов, иногда приво-



дили к трагедиям. В 1886 г. на соревнованиях по велосипедному спорту была зафиксирована первая смерть одного из участников — англичанина Линтона, последовавшая из-за применения им допинга во время гонки по маршруту Париж — Бордо.

Первой международной федерацией, которая стала активно бороться с использованием допинга, оказалась Международная федерация легкой атлетики. Еще в 1928 г. она запретила использование стимуляторов. Другие федерации последовали ее примеру. Однако серьезного результата это не давало, поскольку отсутствовала система контроля за применением допинга.

Широкое распространение получило применение спортсменами различных стимулирующих препаратов на Олимпийских играх в начале XX в. и позднее, став более частым в 1950—1960-е и последующие годы. На зимних Олимпийских играх 1952 г. были отмечены случаи использования фенамина конькобежцами, которым потребовалась медицинская помощь. На Играх XVI Олимпиады в Мельбурне (1956 г.) аналогичный случай произошел с велосипедистами. И только после гибели во время соревнований по велосипедному спорту на Играх XVII Олимпиады (Рим, 1960 г.) в результате применения фенамина датского гонщика Курта Йенсена, Международный олимпийский комитет начал борьбу с допингом. Первые пробы, призванные проверить, не применяли ли спортсмены запрещенные стимуляторы, были взяты в Токио в 1964 г. на Играх XVIII Олимпиады.

Однако еще до этого (в 1960 г.) проблема применения допинга привлекла внимание Совета Европы: 21 западноевропейская страна приняла резолюцию против использования в спорте допинговых субстанций. В 1963 г. Совет Европы создал специальный комитет по борьбе с допингом, деятельность которого, к сожалению, оказалась неэффективной. В начале 1960-х годов антидопинговые инициативы проявили правительства ряда стран в содружестве с наиболее крупными международными организациями. В эти же годы начало проводиться тестирование спортсменов на применение стимуляторов,  $\beta$ -адреноблокаторов, наркотических веществ и др. Однако несовершенство методов контроля позволяло спортсменам обходить тестирование или искажать его результаты.

На Международном конгрессе по спортивной медицине, проходившем в 1965 г. в Страсбурге (Франция), было сформулировано, что допинг — это введение в организм человека любым

путем вещества, чуждого этому организму, или какой-либо физиологической субстанции в ненормальном количестве, или введение какого-либо вещества неестественным путем, для того чтобы искусственно и нечестным путем повысить результат спортсмена во время выступления в соревнованиях.

Международные Федерации велосипедного спорта и футбола были первыми федерациями, которые в 1966 г. официально ввели пробы на допинг при проведении своих чемпионатов мира. В следующем году МОК учредил Медицинскую комиссию, принял определение допинга и выпустил первый перечень запрещенных препаратов. В 1968 г. на X зимних Олимпийских играх в Гренобле и на Играх XIX Олимпиады в Мехико Медицинская комиссия МОК впервые осуществила широкий антидопинговый контроль, в ходе которого проверку на предмет выявления применения стимуляторов и наркотических веществ прошли более 750 спортсменов. Ужесточение допинг-контроля на этих Играх в определенной мере было стимулировано смертью во время гонки "Тур де Франс" в 1967 г. английского гонщика Томми Симпсона, злоупотреблявшего допинговыми средствами.

На Играх XX Олимпиады (Мюнхен, 1972 г.) тестирование спортсменов с целью выявления применения ими запрещенных препаратов приобрело характер широкомасштабной акции. Пробы были взяты более чем у 2 тыс. участников Игр. Семь проб дали положительный результат. Все спортсмены, в том числе четверо медалистов, были дисквалифицированы.

С тех пор ведется "соревнование" между теми, кто расширяет перечень запрещенных препаратов и методов, относящихся к допинговым, и ищет действенные способы их обнаружения в организме спортсменов, и теми, кто разрабатывает все новые и новые разновидности допинга одновременно с поиском возможностей для их "прикрытия", технологий маскировки и побуждает спортсменов использовать запрещенные препараты и методы. Оба эти антагонистических направления нередко совпадают в деятельности одних и тех же лабораторий, призванных бороться с применением допинга в спорте.

Проблема допинга в спорте резко усугубилась после изобретения в 1930-х годах синтетических мужских половых гормонов, которые в конце 1950-х — начале 1960-х годов получили распространение в американском спорте. В большом количестве публикаций препараты этого класса



рекомендовались спортсменам, специализирующимся в силовых и скоростно-силовых видах спорта — тяжелой атлетике, бодибилдинге, легкоатлетических метаниях и др. Рекламную кампанию среди спортсменов проводили также фармацевтические фирмы, производившие анаболические стероиды, а врачи выписывали спортсменам рецепты, предусматривающие применение этих препаратов для улучшения результатов. Эта деятельность в основном коснулась США, но в дальнейшем стала проникать в спорт других стран, включая страны Восточной Европы, где анаболики стали широко использоваться в конце 1960-х — начале 1970-х годов.

Особую популярность анаболические стероиды приобрели в 1970—1980-х годах, когда было доказано, что эти препараты являются эффективным средством стимуляции возможностей системы энергообеспечения организма, активизации восстановительных реакций после больших тренировочных и соревновательных нагрузок. Это привело к внедрению анаболических стероидов в практику подготовки велосипедистов, пловцов, гребцов, конькобежцев и др. Распространение препаратов этого класса стимулировалось тем, что именно в этот период в подавляющем большинстве видов спорта появилась тенденция к резкой интенсификации тренировочного процесса, и очень многие победы на Олимпийских играх и чемпионатах мира, как и немало установленных феноменальных мировых рекордов, имели “анаболическое” происхождение.

Методы, позволяющие выявлять использование спортсменами анаболических стероидов, были разработаны к середине 1970-х годов, и в 1975 г. МОК включил эти препараты в Список запрещенных веществ. К сожалению, включение анаболиков в Список не решило проблемы, поскольку эти вещества уже очень глубоко проникли в спорт. Началась активная борьба между Медицинской комиссией МОК, стремящейся выявить нарушителей, и самими нарушителями, разрабатывающими способы ухода от допинг-контроля, использования различных средств, маскирующих применение анаболиков.

В последующие годы большинство случаев применения анаболических стероидов было связано с двумя видами спорта — тяжелой атлетикой и легкой атлетикой. Именно в этих видах спорта анаболики получили наибольшее распространение. Кроме того, они нашли применение в ряде других видов спорта — плавании, гребле, велосипедном и конькобежном спорте.

Запрет на применение анаболических стероидов и жесткие наказания за их применение стимулировали поиск, синтез и внедрение в практику спорта других гормональных препаратов. Среди них наиболее сильнодействующим оказался соматотропный гормон (гормон роста), который, по неофициальным данным, впервые получил широкое распространение в спорте ГДР.

В начале 1980-х годов Медицинская комиссия МОК столкнулась с проблемой использования спортсменами таких препаратов, как  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики. В результате в 1984 г., после Игр XXIII Олимпиады, проходивших в Лос-Анджелесе, вещества, относящиеся к упомянутым группам, были включены в Список запрещенных препаратов.

Довольно сложной (с точки зрения обнаружения фактов применения) оказалась проблема контроля на кровяной допинг, использование которого получило распространение в 1960—1970-х и последующих годах в видах спорта, связанных с проявлением выносливости к длительной работе. Экспериментально было установлено, что применение кровяного допинга (гемотрансфузия, аутогемотрансфузия) повышает содержание гемоглобина в крови, способствуя тем самым существенному увеличению возможностей кислородтранспортной системы и повышению выносливости спортсмена в условиях продолжительной работы.

В 1986 г., после введения МОК запрета на использование кровяного допинга в спорте, проблема еще более обострилась, во-первых, из-за отсутствия надежной системы контроля, а во-вторых, в связи с внедрением в спорт циткиновых препаратов (эритропоэтина), которые явились синтетическими аналогами кровяного допинга. Запрет в 1990 г. применения эритропоэтина проблемы не снял, так как не было надежных методов контроля за применением этого препарата, и он широко применялся в видах спорта, требующих проявления выносливости в работе аэробного характера, вплоть до 2000 г. Позднее были разработаны и производятся различные препараты эритропоэтина и заменители крови на основе гемоглобина.

В последние годы среди участников международных соревнований в отдельных видах спорта, требующих высокого уровня аэробной производительности (особенно в лыжных гонках), становится все больше спортсменов, предъявляющих медицинские справки о том, что они — астматики и потому не могут существовать без приема антиастматических лекарств, а прием этих препаратов



(санкционированный врачами) дает таким спортсменам довольно существенные преимущества над соперниками. Одновременно широко внедряются препараты, не подлежащие выявлению в процессе допинг-контроля (например, ряд пептидных гормонов), идет поиск эффективных генных технологий стимуляции работоспособности.

Проблема допинга в спорте обострилась еще и потому, что в последние годы получило широкое распространение производство диетических добавок и их интенсивное использование спортсменами. Эти добавки не относятся к лекарственному ассортименту фармакологических препаратов, не проходят строгих клинических испытаний, что значительно облегчает процесс их производства и выхода на рынок. Однако многие добавки содержат запрещенные вещества (анаболические стероиды, психомоторные стимуляторы и др.), хотя информация об этом отсутствует на этикетках и в инструкциях по их использованию. В этой связи у спортсменов и представителей антидопинговой системы возникли серьезные проблемы.

Несмотря на исключительно активную борьбу с применением допинга, которую ведет МОК уже в течение более 40 лет, проблема использования запрещенных веществ и процедур в спорте не решена и с каждым годом приобретает все большую остроту.

## ПОНЯТИЯ О ДОПИНГОВЫХ СРЕДСТВАХ И МЕТОДАХ

Перечень препаратов и методов, которые запрещены к использованию в олимпийском спорте, в прежние годы готовила Медицинская комиссия МОК. С учреждением в 1999 г. Всемирного антидопингового агентства (WADA) ему были переданы функции по рассмотрению текущего перечня запрещенных препаратов и методов, установлению процедур его пересмотра. По рекомендации WADA, Список запрещенных веществ и методов должен ежегодно обновляться МОК, вступая в силу с 1 января каждого года.

Определенное влияние на формирование списка запрещенных препаратов оказывают международные спортивные федерации, которые рекомендуют включать в список отдельные вещества, способные положительно повлиять на результат в конкретном виде спорта.

Представленные в Списке запрещенных веществ и методов (2009) вещества делятся на следующие классы:

- S1 — анаболические вещества;
- S2 — гормоны и гормоноподобные вещества;
- S3 —  $\beta$ -адреномиметики;
- S4 — вещества с антиэстрогенной активностью;
- S5 — диуретики и другие маскирующие вещества;
- S6 — стимуляторы (запрещены только во время соревнований);
- S7 — наркотики (запрещены только во время соревнований);
- S8 — каннабиноиды (запрещены только во время соревнований);
- S9 — глюкокортикостероиды (запрещены только во время соревнований);
- P1 — алкоголь — спирт этиловый (запрещен только на соревнованиях в отдельных видах спорта);
- P2 —  $\beta$ -адреноблокаторы (запрещены только на соревнованиях в отдельных видах спорта)

Ни одно из веществ, которые принадлежат к запрещенному классу, не может быть использовано, даже если оно не упомянуто в списке, в связи с идентичностью его фармакологического воздействия с запрещенными веществами. Никакие претензии по поводу того, что спортсмены принимали вещества, не включенные в список, антидопинговыми службами не принимаются. По этому поводу бывший руководитель Медицинской комиссии МОК принц А. де Мерод заметил, что для перечисления всех запрещенных веществ понадобился бы словарь. И это действительно так, потому что список медикаментов, которые могут быть включены в классы запрещенных, по мнению экспертов, превышает 30 тыс., т. е. включает подавляющую часть препаратов, выпускаемых в мире фармацевтической промышленностью.

К запрещенным методам относятся кровяной допинг (гемотрансфузия), фармацевтические, химические и физические манипуляции, направленные на скрытие применения запрещенных веществ и методов, внутривенные инфузии (за исключением случаев, обусловленных необходимостью оказания медицинской помощи), а также генный допинг. Мы их не рассматриваем, поскольку они не относятся непосредственно к предмету спортивной фармакологии.

В соревновательных условиях подвергаются анализу на исследование все перечисленные выше классы веществ и методы. В тренировочных условиях исследования проводятся в более ограниченном виде и с учетом требований междуна-



родных спортивных федераций. Обычно пробы берут, чтобы выявить наличие в организме анаболических агентов, диуретиков, пептидных гормонов, их миметиков и аналогов (включая ЭПО), запрещенных методов.

На протяжении многих лет в процессе тестирования выявляется очень небольшой процент веществ и методов из огромного списка, утвержденного МОК.

В качестве примера можно привести, например, итоговые статистические данные аккредитованных МОК антидопинговых лабораторий на основании более 125 тыс. тестов, проведенных в 2001 г. Согласно этим данным, в группе стимуляторов из 352 положительных результатов 272 (77 %) были связаны с применением всего пяти веществ — эфедрина, псевдоэфедрина, кофеина, кокаина и фенамина; в группе наркотических веществ 24 из 29 случаев их использования (82 %) пришлось на один препарат — морфин; в группе анаболических агентов из 914 случаев их выявления 739 (80 %) приходится всего на три вещества — тестостерон, нандролон и станозолол. Аналогичная картина выявляется и при анализе веществ и методов, относящихся к другим классам. В последующие годы ситуация менялась мало: 2003 г. — всего более 151 тыс. тестов, положительных результатов — 2716, из них стимуляторов — 516 (злоупотребление псевдоэфедрином, эфедрином, кокаином, фенамином и кофеином — 419 случаев, или 81,2 %), анаболических стероидов — 872 (злоупотребление тестостероном, нандролоном и станозололом — 719 случаев, или 82,5 %), наркотиков — 26 (злоупотребление морфином — 22 случая, или 84,6 %); 2004 г. — всего более 169 тыс. тестов, положительных результатов — 3305, из них стимуляторов — 382 (злоупотребление фенамином, эфедрином и кокаином — 289 случаев, или 75,6 %), анаболических стероидов — 1191 (злоупотребление тестостероном, нандролоном и станозололом — 957 случаев, или 80,4 %), наркотиков — 15 (злоупотребление морфином — 10 случаев, или 66,7 %); 2005 г. — всего более 183 тыс. тестов, положительных результатов — 4298, из них стимуляторов — 509 (злоупотребление фенамином, эфедрином и кокаином — 372 случаев, или 73,1 %), анаболических стероидов — 1864 (злоупотребление тестостероном, нандролоном и станозололом — 1663 случая, или 89,2 %), наркотиков — 17 (злоупотребление морфином — 15 случаев, или 88,2 %); 2006 г. — всего более 198 тыс. тестов, положительных результатов — 4332, из них стимуляторов — 490

(злоупотребление фенамином, эфедрином и кокаином — 350 случаев, или 71,4 %), анаболических стероидов — 1913 (злоупотребление тестостероном, нандролоном и станозололом — 1583 случая, или 82,7 %), наркотиков — 16 (злоупотребление морфином — 11 случаев, или 68,6 %). Таким образом, из года в год в течение последнего десятилетия спортсменов примерно с одинаковой частотой уличают большей частью в применении одних и тех же веществ.

В то же время Список запрещенных веществ и методов постоянно расширяется (в этом легко убедиться, сравнив список, действительный за любой год, а также за предшествующий ему и следующий за ним). Естественно, это порождает сложности и удорожание процедуры допинг-контроля, затруднения при идентификации примененных веществ, сомнения в точности заключений.

Огромный Список запрещенных веществ, охватывающий подавляющее большинство лекарственных препаратов, создает большие сложности и с лечением спортсменов. Они часто оказываются в положении людей, лишенных возможности принимать эффективные лекарственные средства даже в тех случаях, когда это вызвано острой необходимостью. К сожалению, существующая процедура на терапевтическое применение запрещенных препаратов (TUE) многоступенчата, не всегда выполняема практически и способствует затягиванию времени, необходимого для оказания срочной медицинской помощи.

Например, спортсмены не могут использовать глюкокортикостероиды (перорально, ректально, путем внутривенных или внутримышечных инъекций). Большие сложности возникают у спортсменов в связи с использованием в медицинских целях антиастматических препаратов, инсулина, антидепрессантов, противовирусных и сосудосуживающих препаратов, а также некоторых ДД. При этом вся ответственность за применение препаратов и даже ДД, в случае, если в их составе обнаружатся запрещенные вещества, полностью ложится на спортсмена. Аргументы, что эти препараты были прописаны врачом или отсутствовали сведения о наличии запрещенных ингредиентов, антидопинговыми службами, согласно официальной политике, во внимание не принимаются.

При ознакомлении с публикациями и выступлениями специалистов, работающих в антидопинговой сфере, бросается в глаза шокирующая информация о катастрофическом влиянии допин-



га на здоровье, смертных случаях, вызванных его применением. Вместе с тем при беспристрастном подходе эта информация в значительной мере носит эмоциональный, бездоказательный характер. В подавляющем большинстве случаев отсутствуют убедительные доказательства того, что именно применение запрещенных веществ или методов, а не какие-либо другие факторы (огромные физические нагрузки, перегревание организма и др.), привели к негативным последствиям или трагическим случаям. Сам факт использования запрещенных веществ принимается как достаточный для подобных выводов. Если проанализировать высказывания другой группы специалистов, в частности разработчиков этих же препаратов, то нетрудно убедиться в противоположной позиции — многие запрещенные в спорте препараты в обоснованных дозировках и при рациональных схемах приема оказывают положительное воздействие на ход адаптационных и восстановительных реакций на тренировочные и соревновательные нагрузки, повышают иммунитет и в то же время не имеют заметного негативного эффекта.

К сожалению, факт крайне вредного воздействия многих запрещенных веществ принимается без серьезных доказательств, особенно в плане схем приема препаратов — их дозировок, продолжительности использования, связи с характером процесса подготовки и др. Надо отметить, что негативные последствия использования допинга (травмы, заболевания и др.) занимают не самое весомое место среди остальных факторов риска для здоровья спортсменов. Не проводилось исследований, в которых бы, например, выявлялись эффективность и опасность применения анаболических стероидов в терапевтических дозах в период наиболее напряженных физических нагрузок. Систематическое применение анаболических стероидов в дозах, во много раз превышающих терапевтические, является опасным для здоровья и вступает в противоречие не только с требованиями медицины, принципами спорта, но и здравым смыслом. Однако можно ли таким же образом трактовать эпизодическое применение некоторых анаболических стероидов в ограниченных дозах, противодействующих развитию процессов катаболизма в организме в результате истощающих нагрузок современного спорта? К сожалению, этот и множество подобных вопросов серьезно не изучались. Достаточным основанием для того, чтобы вещество или метод считались вредными для спортсмена, оказывается сам факт его наличия в списке запрещенных.

Ниже мы приводим разносторонние данные как о воздействии запрещенных в спорте препаратов на результативность тренировочной и соревновательной деятельности, профилактику негативных последствий исключительно высоких нагрузок современного спорта, так и об отрицательном влиянии различных препаратов на здоровье спортсменов. Они исключают заведомо отрицательную характеристику всех эргогенных средств только на том основании, что включены МОК в список препаратов, запрещенных для использования в спорте.

Объективность такого подхода убедительно продемонстрирована мировой наукой и практикой. Это подтверждается множеством серьезных работ, посвященных методике подготовки спортсменов, проблеме работоспособности, утомления и восстановления при мышечной деятельности, использованию эргогенных средств в спорте, проблеме питания спортсменов и др. В качестве примера можно привести фундаментальный труд по спортивной физиологии известных специалистов Дж. Х. Уилмора и Д. Л. Костилла (2001). Сведения, приведенные в таблицах 3.1 и 3.2, убедительно свидетельствуют о том, что отнесенные к допингу средства входят в группу эргогенных, широко используемых для повышения работоспособности. Любое из них может дать спортсмену преимущество над соперниками, но подавляющее большинство при избыточном или нерациональном применении может нанести вред здоровью спортсмена. Отмечая риск, связанный

ТАБЛИЦА 3.1 — Средства, способствующие повышению работоспособности (Уилмор, Костилл, 2001)

Механизм действия	Перечень веществ
Фармакологические средства	Алкоголь Группа фенамина β-адреноблокаторы Кофеин Кокаин и марихуана Диуретические средства Никотин
Гормональные средства	Анаболические стероиды Гормон роста Пероральные противозачаточные средства
Физиологические средства	Кровяной допинг Эритропоэтин Соли аспарагиновой кислоты Нагрузка двууглекислой солью Фосфатная нагрузка
Психологические явления	Гипноз Медитация Снятие стресса



ТАБЛИЦА 3.2 — Предлагаемые механизмы действия средств, способствующих повышению работоспособности (Уилмор, Костилл, 2001)

Предлагаемый механизм	Средства, повышающие работоспособность
Воздействие на мышечные волокна	Анаболические стероиды Гормон роста Белок
Воздействие на сердце и кровообращение	Алкоголь Кофеин Кокаин и марихуана
Противодействие торможению ЦНС	Анаболические стероиды Группа фенамина
Противодействие либо задержка возникновения или ощущения утомления	Группа фенамина Соли аспарагиновой кислоты Нагрузка двууглекислой солью Фосфатная нагрузка
Снабжение мышц энергией, энергообеспечение общей функции мышц	Углеводы Свободные жирные кислоты Витамины и микроэлементы
Повышение транспорта кислорода	Кровяной допинг Фосфатная нагрузка Кислород
Расслабление и снятие стресса	Алкоголь $\beta$ -адреноблокирующие препараты Гипноз Устранение стресса
Уменьшение или увеличение массы тела	Диуретические средства Анаболические стероиды Гормон роста

с употреблением гормональных препаратов (анаболические стероиды, гормон роста), диуретических средств, фенамина и его производных,  $\beta$ -адреноблокаторов и других, авторы предупреждают об опасности и невозможности использования в спорте одних средств, но одновременно они не менее убедительно демонстрируют возможность и целесообразность применения других, которые отнесены МОК к группе запрещенных.

Вещества различных групп имеют строго выраженную специфику в отношении как стимулирования эффективности тренировочного процесса и соревновательной деятельности, так и отрицательного воздействия на организм и возможностей контроля.

Однако прежде чем начать рассмотрение запрещенных эргогенных веществ, следует подчеркнуть, что классификация WADA не вполне соответствует общепринятой классификации фармакологических препаратов. Тем не менее, поскольку речь идет о практике спорта, они будут рассмотрены в соответствии именно с этой, хотя и достаточно несовершенной, классификацией WADA.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДОПИНГА В СПОРТЕ

Проанализировать масштабы использования допинга в современном спорте крайне сложно. Обусловлено это прежде всего тем, что длительное время тестирование на применение допинга проводилось только во время ответственных соревнований, но хорошо известно, что большинство наиболее распространенных препаратов применяется в условиях тренировочного процесса. Непосредственно перед соревнованиями спортсмены прекращают прием препаратов и используют средства, устраняющие из организма следы предшествовавшего применения допинга. Перед выездом на соревнования они проходят допинг-контроль и только при отрицательных результатах тестирования принимают участие в стартах. Известны случаи, когда даже всемирно известные спортсмены неожиданно отказывались участвовать в Олимпийских играх, бездоказательно ссылаясь на разные причины.

Введение тестирования во время тренировочного процесса привело к увеличению количества положительных результатов. Так, по результатам предварительного тестирования, проведенного за 20 дней до соревнований, в применении допинга были обвинены 19 спортсменов, а во время Игр Олимпиады 2000 г. в Сиднее (с 20 сентября по 1 октября) в применении допинга были уличены еще 7 спортсменов. Похожей была ситуация и на Играх Олимпиады 2004 г. в Афинах.

Отсутствие специальных исследований не позволяет с уверенностью говорить о том, в каких странах применение допинга получило наибольшее распространение. Расследование дела Бена Джонсона в Канаде после его скандальной дисквалификации на Играх в Сеуле показало катастрофическое распространение среди спортсменов запрещенных лекарственных веществ. В эту деятельность оказались втянутыми спортсмены, тренеры, спортивные врачи, правительственные чиновники. Не лучше обстоит дело в США, где только анаболические стероиды принимают более полумиллиона подростков, занимающихся спортом.

М. Уильямс (1997) обобщил данные, представленные спортивными администраторами и эпидемиологическими службами, и пришел к следующим выводам относительно распространения анаболических стероидов в американском спорте: 90 % мужчин, специализирующихся в тяжелой атлетике, бодибилдинге и пауэрлифтинге, применяют анаболические стероиды; метатели



молота, копья, диска, толкатели ядра используют эти препараты в 70—80 % случаев; спринтеры и десятиборцы — в 40—50 %; 10 % спортсменов, специализирующихся в видах спорта, связанных с проявлением выносливости, также используют анаболическую поддержку. Причем женщины применяют анаболические стероиды в 4—5 раз реже по сравнению с мужчинами, а использование препаратов этого класса в спорте высших достижений и в детско-юношеском спорте приобрело, к сожалению, характер эпидемии. В целом, эти препараты принимают более одного миллиона американцев. Ситуация обостряется тем, что поступают эти препараты в основном с процветающего “черного рынка”, который ежегодно поставляет анаболики в спортивные и спортивно-оздоровительные клубы на сотни миллионов долларов (Уильямс, 1997). Примерно к таким же выводам приходят Дж. Уилмор и Д. Костилл, которые в фундаментальном руководстве “Физиология спорта” (2001) утверждают, что “по разным данным, ... примерно 80 % тяжелоатлетов, метателей диска и толкателей ядра национального уровня применяют анаболические стероиды, причем, по мнению большинства авторов, эта цифра может быть заниженной”.

Из-за отсутствия серьезных исследований в настоящее время трудно оценить ситуацию с распространением допинга в спорте Украины, России и других стран, расположенных на территории бывшего СССР. Однако имеются все основания констатировать расширение применения запрещенных препаратов, в том числе и в детско-юношеском спорте (рис. 3.1).

Практически нет олимпийских видов спорта, в которых не были бы зарегистрированы случаи употребления запрещенных препаратов. При этом распространение допинга находится в прямой зависимости от специфики вида спорта и эффективности использования в нем стимулирующих препаратов, уровня конкуренции и коммерциализации каждого из видов, качества контроля за применением допинга, характера санкций, принципиальности федераций и организаторов соревнований. Наиболее распространено применение запрещенных препаратов в тяжелой атлетике и легкой атлетике. Эти виды по количеству официально зарегистрированных случаев, а также согласно данным анонимных опросов, бесспорно, в наибольшей мере подвержены использованию запрещенных препаратов. Значительно в меньшей степени распространен допинг в других видах спорта. Однако среди специалистов и спортсменов, работающих в подавляющем большинстве видов спорта, все шире распространяется мнение о невозможности добиться результатов современного уровня без применения запрещенных препаратов.

Специалисты убеждены, что количество официально выявляемых случаев применения допинга в спорте явно занижено по сравнению с реальным положением дел. Проблема здесь сводится к тому, что разработаны эффективные пути маскировки, включающие своевременное прекращение приема препаратов, а также потребление соединений, прикрывающих использование допинга и делающих невозможным его выявление при

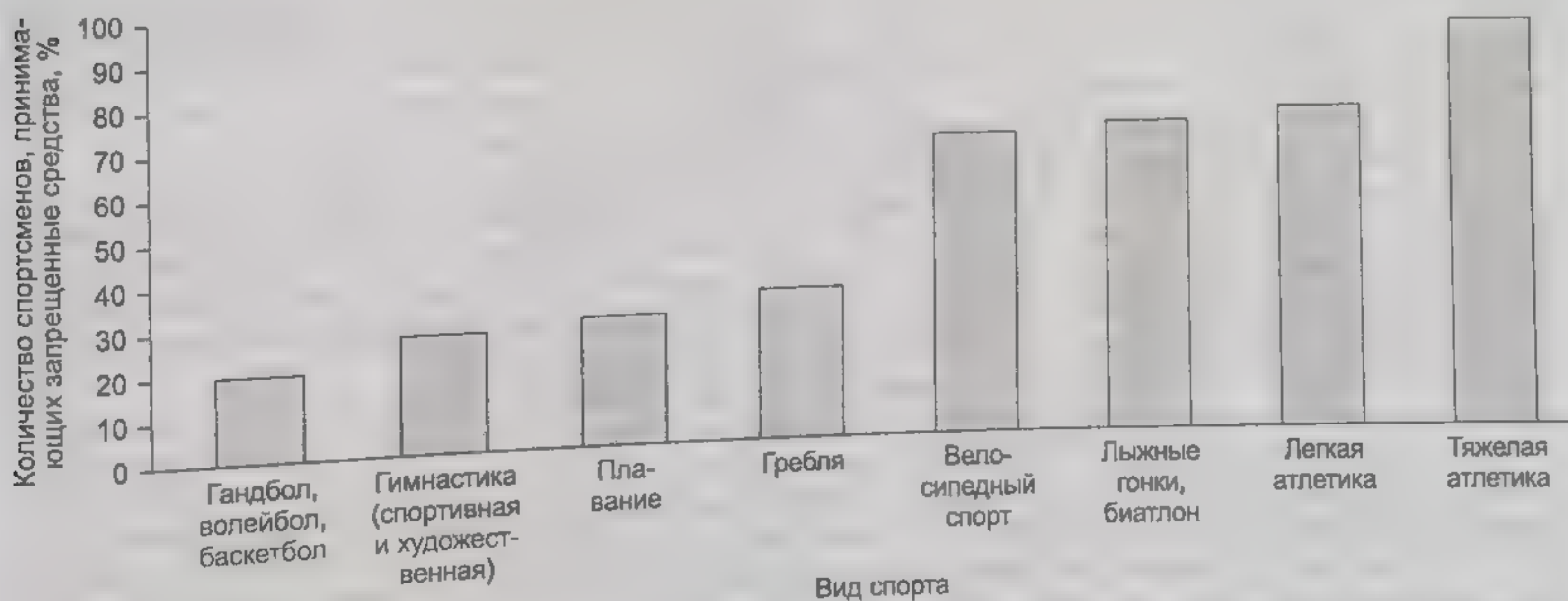


Рисунок 3.1 — Применение запрещенных средств и методов спортсменами высокой квалификации (данные неофициального опроса 70 экспертов стран Восточной Европы)



контроле. Показательным примером могут служить подходы к маскировке применения препаратов тестостерона.

Вместе с тем не вызывает сомнений тот факт, что развитие аналитической техники для отслеживания допинг-агентов, совершенствование аналитических методов, постоянное расширение объемов тестирования (в настоящее время антидопинговыми лабораториями, аккредитованными WADA, ежегодно проводится около 200 тыс. тестов) играют роль сдерживающего фактора для недобросовестных спортсменов при злоупотреблении запрещенными веществами и методами. Это закономерно приводит к уменьшению применения допинга в спорте высших достижений.

К сожалению, сегодня можно говорить и о том, что во многих видах спорта просматривается хорошо скоординированная деятельность между антидопинговыми службами, представителями спортивных федераций, организационных комитетов Игр, менеджерами спортсменов, а нередко и самими спортсменами по управлению системой антидопингового контроля и его результатами. Это проявляется в постоянном нарушении регламента забора проб, тенденциозности при выборе спортсменов для тестирования во время тренировочного процесса (одни спортсмены тестируются часто и тщательно, другие, подозревать которых в применении допинга имеется достаточно оснований, от тестов изолируются). Во многих случаях, когда регулярное использование анаболических стероидов существенно изменяет внешность спортсмена, не говоря уже о динамике результатов, недоступной при обычной тренировке, антидопинговая служба молчит, хотя применение запрещенных препаратов очевидно для любого специалиста без всякого тестирования.

Далеко не все международные федерации склонны предоставлять информацию о распространении допинга в культивируемых ими видах спорта. Так, если бы объективно была представлена ситуация, например, в легкой атлетике или тяжелой атлетике, бодибилдинге и пауэрлифтинге, то еще острее были бы поставлены вопросы о "чистоте" этих видов спорта или же, напротив, о рациональности подхода в борьбе с допингом. Проиллюстрировать это легко, в частности на материале борьбы с допингом Международной федерацией плавания (FINA) — вида спорта, который, как известно, неизмеримо меньше поражен применением допинга по сравнению с легкой атлетикой или тяжелой атлетикой, или, тем более, такими неолимпийскими видами спорта, как бо-

дибилдинг и пауэрлифтинг, где, по утверждению специалистов, запрещенные препараты применяют почти 100 % спортсменов высокой квалификации.

FINA регулярно проводит тестирование как в условиях соревнований, так и в период подготовки, постоянно увеличивая объем проб на допинг, при этом количество положительных результатов также постоянно возрастает. Дисквалификации подвергнуты спортсмены из разных стран, но наибольшее количество дисквалифицированных спортсменов было из Китая, Испании, США.

Интерес представляет информация и о классах применяющихся веществ. Дисквалифицированными пловцами использовалось относительно небольшое количество запрещенных веществ, в основном препаратов тестостерона. В классе стимуляторов подавляющее большинство положительных результатов тестирования было обусловлено применением эфедрина и псевдоэфедрина. Интересно, что все китайские спортсменки, уличенные в применении допинга, в течение 10 лет (1993—2003 гг.) принимали только анаболические стероиды.

Не следует исключать и появления принципиально новых соединений, повышающих эффективность тренировочной и соревновательной деятельности. Так, система применения стимулирующих препаратов может оказаться намного эффективнее системы контроля за их использованием, что показал многолетний опыт спорта ГДР. В течение 15 лет (70—80-е годы прошлого века) мало кто сомневался, что спортсмены этой страны широко использовали стимулирующие препараты. Однако они завоевали огромное количество медалей на Олимпийских играх и чемпионатах мира, устанавливали удивительные рекорды. Системы контроля были бессильны.

На Играх 1972 г. в Мюнхене выявили пять случаев применения допинга, и все они были связаны с использованием стимуляторов. Даже у тяжелоатлета из Австрии Вальтера Легеля, одного из пяти дисквалифицированных, было выявлено наличие амфетамина.

На следующих Играх ситуация изменилась кардинально: из 13 положительных проб большинство свидетельствовало о потреблении анаболических стероидов (7 — в тяжелой атлетике, 1 — в легкой), остальные пять показали использование стимуляторов. С этого момента на всех последующих Играх большинство положительных проб свидетельствовало о приеме анаболических стероидов.



В последние годы в специальных лабораториях различных стран проводится очень большая работа по выявлению случаев применения допинга в спорте. Наиболее широко используются стимуляторы и анаболические стероиды, о чем свидетельствуют представленные Медицинской комиссией МОК результаты исследований, проведенных в 1986 г. 18 специальными лабораториями: стимуляторы — 177 (26,3 %), наркотические средства — 31 (4,6 %), анаболические стероиды — 439 (65,3 %),  $\beta$ -адреноблокаторы — 23 (3,4 %), диуретические средства — 2 (0,3 %).

Результаты, опубликованные МОК в последние годы, свидетельствуют об определенном увеличении общего количества положительных реакций, однако соотношение препаратов различных классов остается относительно стабильным. Например, в 1988 г. аккредитованные МОК лаборатории провели анализ 47 069 проб, из которых 1353 дали положительный результат (2,45 %). Более половины случаев (791) были связаны с употреблением анаболических стероидов.

Соотношение препаратов различных групп, применяемых в олимпийском спорте, почти не изменилось и в дальнейшем. В 1992 г., например, аккредитованные МОК 23 лаборатории выявили 1251 случай применения запрещенных препаратов, в том числе: стимуляторы — 277 (21,1 %), наркотические средства — 102 (8,2 %), анаболические стероиды — 717 (57,3 %),  $\beta$ -адреноблокаторы —

12 (0,1 %), диуретические средства — 70 (5,6 %), другие вещества — 79 (6,3 %).

В 2001 г. 24 антидопинговые лаборатории проанализировали более 125 тыс. проб, положительные результаты были выявлены в 1,65 % случаев, как во время соревнований, так и во внесоревновательный период; в 2003 г. — более 151 тыс. проб, положительные результаты — 1,62 %; в 2004 г. — более 169 тыс. проб, положительные результаты — 1,72 %; в 2005 г. — более 183 тыс. проб, положительные результаты — 2,13 %; в 2006 г. — более 198 тыс. проб, положительные результаты — 1,96 %. Наиболее широко применялись анаболические агенты,  $\beta$ -адреномиметики, каннабиноиды и стимуляторы. Остальные вещества и методы, включая диуретики, использовались редко (табл. 3.3)

Нельзя не отметить, что отличия в применении запрещенных средств в различные годы во многом обусловлены несовершенной и изменяющейся классификацией веществ и методов. Например, в табл. 3.3  $\beta$ -адреномиметики выделены в отдельный класс, хотя с не меньшим основанием их можно отнести к "стимуляторам". Путаница в классификации препаратов касается, например, и антиэстрогенных веществ: так, фулвестрант (фазлодекс), имеющий стероидную структуру, по непонятным причинам в разделе S 4 Списка запрещенных веществ и методов (2009) по-прежнему отнесен к третьему классу "других антиэстрогенных соединений". Однако в соответствии

ТАБЛИЦА 3.3 — Распространение различных классов запрещенных веществ в спорте  
(по данным антидопинговых лабораторий за 2001—2006 гг.)

Вещества	2001 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Количество лабораторий					
	24	31	32	33	34
Количество положительных результатов, %					
Стимуляторы	352 (15,4)	516 (19,0)	382 (11,6)	509 (11,8)	490 (11,3)
Наркотики	29 (1,3)	26 (1,0)	15 (0,5)	17 (0,4)	16 (0,4)
Анаболические агенты	914 (40,1)	872 (32,1)	1191 (36,0)	1864 (43,4)	1966 (45,4)
$\beta$ -Адреномиметики	398 (17,5)	297 (10,9)	381 (11,5)	609 (14,2)	631 (14,6)
$\beta$ -Адреноблокаторы	20 (0,9)	30 (1,1)	25 (0,8)	42 (1,0)	28 (0,6)
Диуретики	106 (4,7)				
Маскирующие агенты	11 (0,5)	142 (5,2)	157 (4,8)	246 (5,7)	290 (6,7)
Пептидные гормоны	26 (1,1)	79 (2,9)	78 (2,4)	162 (3,8)	42 (1,0)
Каннабиноиды		378 (13,9)	518 (15,7)	503 (11,7)	553 (12,8)
Глюкокортикоиды		286 (10,5)	548 (16,6)	325 (7,6)	282 (6,5)
Вещества с антиэстрогенной активностью		6 (0,2)	8 (0,2)	21 (0,5)	30 (0,7)
Другие	423 (18,6)	84 (1,2)	2 (0,1)		4 (0,1)
ВСЕГО	2279 (100,0)	2716 (100,0)	3305 (100,0)	4298 (100,00)	4332 (100,00)



с механизмом действия фулвестрант как стероидный представитель избирательных модуляторов рецепторов эстрогена (ИМРЭ), должен быть отнесен к классу “антагонистов и модуляторов гормонов”, т. е. к лекарственным средствам класса ИМРЭ (Гунина та співавт., 2007). Классификационные накладки такого рода затрудняют проведение тестов на допинг-контроль и трактовку полученных результатов, а также создают ошибки при обработке статистических данных.

Оценить реальное положение дел с применением запрещенных эргогенных средств позволяют анонимные опросы спортсменов высокого класса. В 1984 г. П. Норгрэн, опросивший ведущих шведских тяжелоатлетов, установил, что 94 % спортсменов потребляли высокие дозы анаболических стероидов (50—500 мг в неделю) в течение длительных периодов (4—6 нед) 3—4 раза в год в течение 10 лет. Одному из ведущих специалистов мира по проблеме допингового контроля профессору М. Донику в конце 1980-х годов удалось использовать методику, позволяющую определить, принимались ли анаболические стероиды в течение полугода, предшествовавшего контролю. Дополнительная проверка резервных проб, полученных у участников Игр XXIV Олимпиады в Сеуле, показала, что 80 спортсменов принимали препараты, прекратив прием за несколько месяцев до Игр. Это намного превышает число официальных случаев, выявленных в процессе Игр (всего 10 случаев).

Уточненные данные различных исследователей и межправительственных организаций показали значительно более широкое распространение допинга в олимпийском спорте, чем это вытекает из информации, предоставляемой МОК и WADA. В частности, приводились данные, согласно которым в различных странах мира допинг применяют несколько миллионов спортсменов, более 30 % тренеров убеждены в том, что без допинга нельзя добиться результатов мирового уровня, поэтому в своей деятельности они используют различные запрещенные вещества.

Еще более удручающую информацию предоставил Канадский центр “Спорт без допинга”. Согласно данным Центра, 83 тыс. канадцев в возрасте от 11 до 18 лет применяют анаболические стероиды, при этом 53,9 % опрошенных используют эти препараты для стимуляции спортивных результатов, а остальные — для изменения внешности. Кроме стероидов применяются и другие препараты — кофеин, стимуляторы, болеутоляющие и мочегонные средства. Молодые канадцы

убеждены в том, что применение препаратов помогает существенно улучшить результаты в спорте (рис. 3.2). При этом наиболее эффективными, по их мнению, являются анаболические стероиды и стимуляторы. На рис. 3.3 представлены материалы, отражающие соотношение используемых препаратов. Как видим, у лиц женского пола применение допинга распространено почти так же, как и у лиц мужского пола.

Сегодня в средствах массовой информации западных стран распространение допинга в ГДР рассматривается в общем контексте с применением допинга в бывшем СССР. Отмечается, что в сфере допинга эти страны имели много общего, а на Играх Олимпиады 1980 г. в Москве состоялся глобальный эксперимент по массированному применению запрещенных стимуляторов противоборствующими странами. В части, касаемой ГДР, информация является объективной, поскольку там действительно существовала секретная государственная программа применения запрещенных стимуляторов в спорте, составляющими которой являлись:

- разработка, исследование эффективности и внедрение в практику подготовки спортсменов высокоэффективных фармакологических веществ, многие из которых были запрещены;
- разработка и применение этих веществ в соответствии со спецификой вида спорта, особенностями построения системы подготовки, динамикой тренировочных и соревновательных нагрузок;
- разработка и внедрение высокоэффективной системы маскировки применения запрещенных веществ, включавшей применение специальных схем питания и фармакологических программ, а также организационные меры — игнорирование

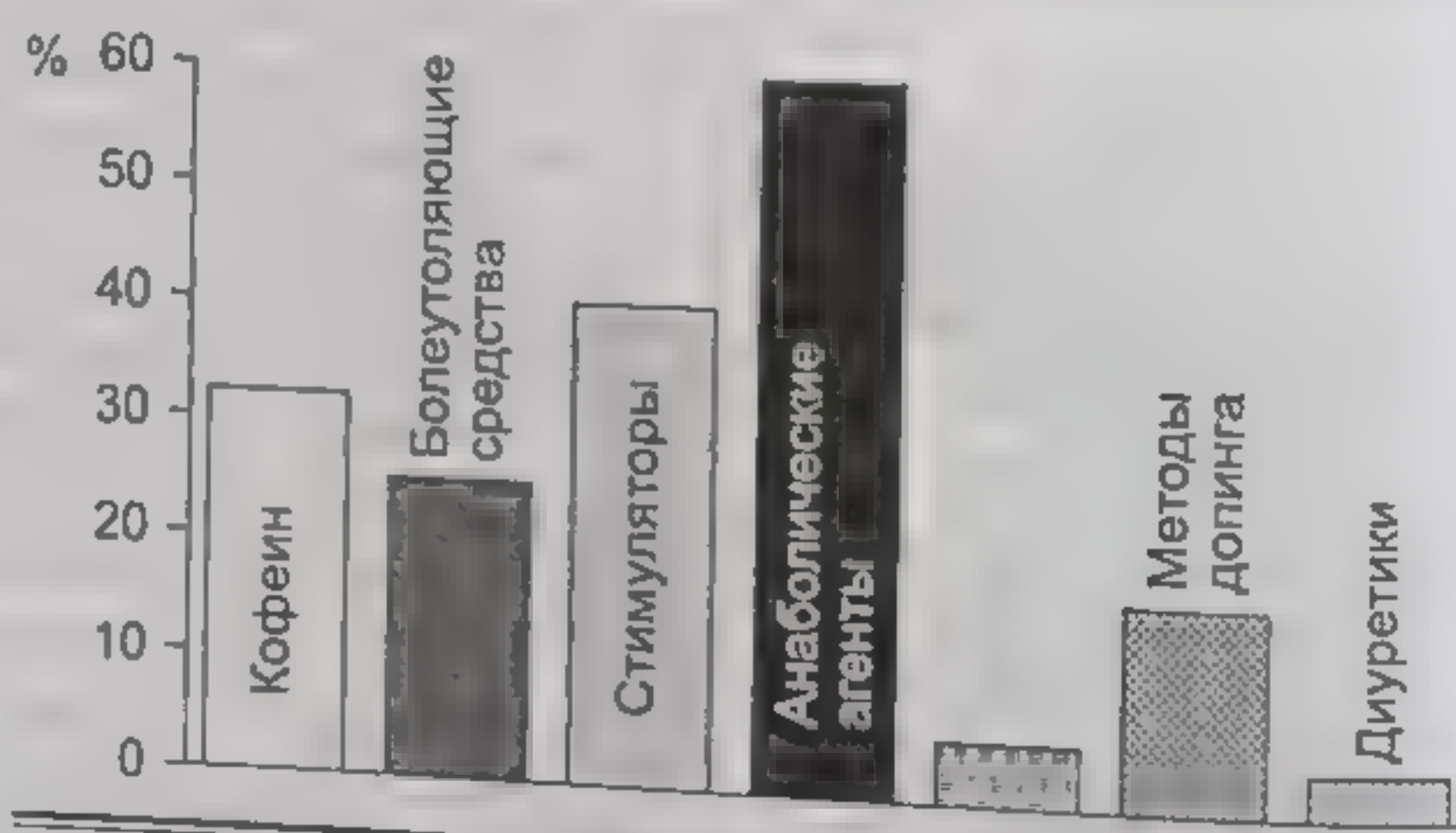
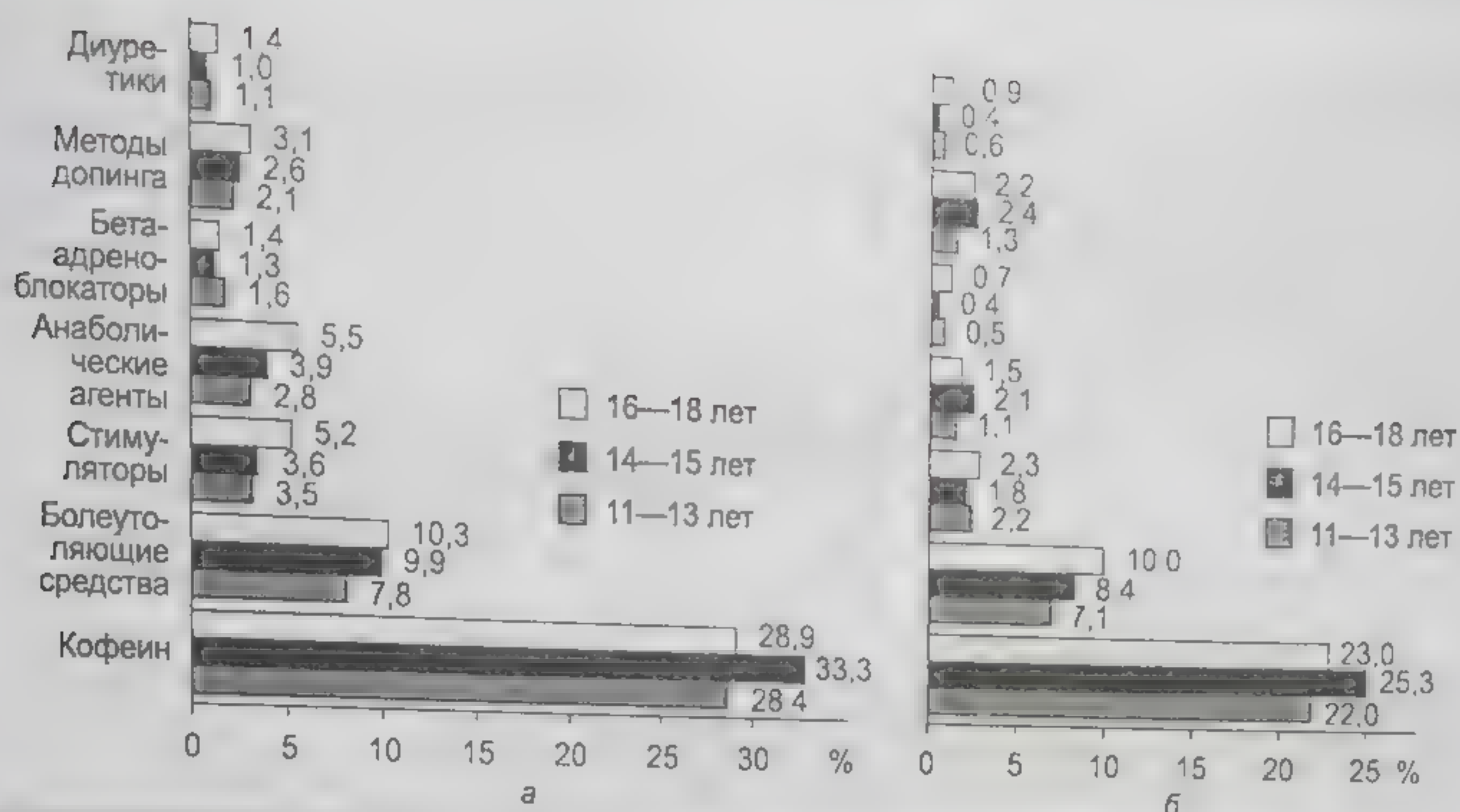


РИСУНОК 3.2 — Мнение молодых канадцев об эффективности применения запрещенных препаратов для повышения спортивных результатов (по данным Канадского центра спорт без допинга)





**РИСУНОК 3.3** — Использование запрещенных препаратов молодыми канадцами для повышения спортивных результатов по возрастным группам.  
а — мужчины; б — женщины (по данным Канадского центра спорта без допинга)

второстепенных международных соревнований, участие в которых могло привести к раскрытию применения допинга в процессе подготовки;

- высокоэффективная национальная система допинг-контроля, призванная проконтролировать эффективность системы маскировки, помочь устранить следы применения запрещенных веществ.

К разработке и реализации этой программы, наряду с закрытой лабораторией Центрального научно-исследовательского института спорта в Лейпциге, были привлечены многие другие учреждения и предприятия, работающие в сфере фармакологии и фармацевтической промышленности. Засекреченность этих работ была столь велика, что о программах применения стимулирующих препаратов полного представления не имели не только спортсмены и тренеры, но и врачи сборных команд. Врачам лишь вменялось в обязанности включение в рацион питания спортсменов различного рода таблеток, напитков, смесей, о составе которых они могли только догадываться.

В 1970—1980-х годах специалисты СССР и ГДР сотрудничали в реализации серии закрытых научно-исследовательских программ (проблема спортивного отбора, подготовка спортсменов высокого класса в плавании и другие). Однако вопросы фармакологического обеспечения в этих программах никогда не затрагивались, а информация, которую удавалось неофициально получить от специалистов ГДР, сводилась к общим моментам — ряд спортсменов применяют

анаболические стероиды, идут исследования по применению препаратов соматотропного гормона и др. Более полная информация оказалась доступной лишь после объединения Германии, когда специалисты бывшей ГДР получили возможность без риска говорить о системе подготовки спортсменов высокого класса, а эксперты получили доступ к секретным материалам. По оценкам специалистов, в течение почти 20 лет через систему интенсивного фармакологического обеспечения прошло более 10 тыс. спортсменов ГДР. В результате интенсивного применения анаболических стероидов у 142 бывших спортсменок, в числе которых значительная часть чемпионки мира и Олимпийских игр, возникли серьезные изменения в состоянии здоровья — бесплодие, рождение детей с отклонениями и др. Одной из спортсменок, специализировавшейся в толкании ядра, ввели столько тестостерона, что она была вынуждена сменить пол.

В СССР ситуация была принципиально иной. Здесь разработки в сфере спортивной фармакологии носили в основном открытый характер. Так, например, в 1960—1970-х годах начались интенсивные исследования влияния естественных препаратов адаптогенного действия (женьшень, родиола, китайский лимонник и др.), а также витаминных комплексов на работоспособность и восстановительные реакции спортсменов. Даже отдельные учреждения военных ведомств были привлечены к внедрению в спорт психоэнергизаторов химического происхождения. В эти же годы



под влиянием информации о широком распространении анаболических стероидов в американском спорте начались исследования по эффективности некоторых препаратов этой группы. Однако все эти исследования и практическая апробация проводились еще до активизации деятельности МОК в борьбе с допингом. Большинство результатов этих исследований широко публиковались в открытой печати. В 1970-х — начале 1980-х годов такая же ситуация сложилась и с аутогемотрансфузией. В ведущих научных лабораториях бывшего СССР всесторонне изучался этот вопрос, давались открытые рекомендации для спортсменов. Однако как только тот или иной препарат или манипуляция попадали в категорию запрещенных, руководство Госкомспорта СССР запрещало применение допинга и строго наказывало нарушителей.

В 1970-х — начале 1980-х годов вся мировая тяжелая атлетика была поражена применением анаболических стероидов. Естественно, что и подавляющее большинство выдающихся спортивных результатов тех лет имели фармакологическую основу. Однако когда эти препараты были запрещены, в СССР к нарушителям стали применяться самые жесткие санкции.

Закрытый характер информация носила лишь в тех случаях, когда делались попытки использовать в спорте препараты, разработанные учреждениями и организациями, относящимися к военному ведомству. В частности, в начале 1970-х годов к разработке проблемы стимуляции работоспособности спортсменов были привлечены специалисты кафедры фармакологии Ленинградской военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, занимавшиеся под руководством профессора В. М. Виноградова разработкой и исследованием актопротекторов (средств неистощающего типа действия) для поддержания двигательной активности и физической работоспособности в экстремальных условиях. Эффективность таких препаратов связана с оптимизацией обменных процессов, экономизацией процессов энергообеспечения, более эффективной мобилизацией субстратов. Наиболее известными представителями класса актопротекторов являются производные бензимидазола — бемитил и томерзол и производное адамантана — бромантан. Последний, активно использовавшийся российскими спортсменами, вызвал бурную реакцию антидопинговой службы и Медицинской комиссии МОК на Играх в Сиднее, когда из-за применения этого препарата возник конфликт с российской делегацией.

Впервые бромантан был использован еще в 1988 г. на Играх в Сеуле советскими спортсменами, и с тех пор применялся регулярно. Следы бромантана, после того как специалисты антидопинговой службы научились его идентифицировать (а на это ушло более 10 лет), были обнаружены у многих спортсменов из бывшего СССР. По мнению председателя Медицинской комиссии МОК А. де Мерода, бромантан является стимулятором и обладает свойствами амфетамина — его прием за два—три часа до старта приводит к повышению работоспособности, профилактике утомления. На этом основании был поставлен вопрос о дисквалификации на Играх в Сиднее пяти российских спортсменов, завоевавших медали. НОК России категорически возражал против признания бромантана аналогом запрещенных средств, подал апелляцию и сумел квалифицированно доказать правомочность применения препарата. Спортсмены дисквалифицированы не были, однако после этого случая бромантан был запрещен и отнесен к классу стимуляторов, хотя он является актопротектором.

Если к сотрудничеству привлекались гражданские научные учреждения, то работы проводились по открытой тематике и широко публиковались в печати. Так, в 1970-1980-х годах в результате сотрудничества кафедры фармакологии Киевского медицинского института им. акад. А. А. Богомольца и проблемной лаборатории Киевского государственного института физической культуры в практику подготовки сборных команд СССР был внедрен галаскорбин — эффективный препарат растительного происхождения. Следует заметить, что показаний для включения галаскорбина в схемы фармакологического обеспечения вполне достаточно, поскольку он обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротективным действием.

Неверно утверждать, что советские спортсмены не использовали запрещенные препараты. Косвенные факты свидетельствуют об обратном. Основания подозревать в применении запрещенных препаратов многих тяжелоатлетов и легкоатлетов, велосипедистов, специализирующихся в гонках на треке и стрелков были. Однако эта деятельность носила очень ограниченный характер и находилась в руках самого спортсмена, иногда врача и тренера.

В то же время в сборной команде СССР по плаванию и в других сборных командах (в частности, по велосипедному спорту) очень широко применялись напитки, содержащие комплекс



витаминов и микроэлементов, препараты растительного происхождения, некоторые химические препараты, поддерживающие деятельность сердца и обеспечивающие профилактику перенапряжения миокарда, т. е. незапрещенные препараты. На Играх 1980 г. в Москве в некоторых командах (например, велосипедный спорт) широко использовались гипероксические смеси для ускорения восстановительных реакций между заездами.

Сложнейшей проблемой современного спорта явилось использование кровяного допинга. Высокий эргогенный эффект этого метода стимулирует широкое его применение в видах спорта, связанных с проявлением выносливости. На протяжении многих лет (1980-е — начало 1990-х годов) забор, сохранение и последующее введение эритроцитарной массы было практически легальным средством повышения спортивной работоспособности, и многие победы и рекорды тех лет были результатом применения кровяного допинга. Сложность определения его применения длительное время не позволяла создать действенную систему допинг-контроля. В связи с применением кровяного допинга периодически возникали скандалы. В частности, на Играх Олимпиады 1984 г. в Лос-Анджелесе велосипедисты США были уличены в переливании крови, взятой у родственников спортсменов.

Появление относительно объективных методов контроля за применением кровяного допинга привело к интенсивному поиску его фармакологических аналогов. В спорт широко проник эритропоэтин — препарат, рекомендованный для клинического применения при лечении анемии у больных. Практически в течение 10 лет, вплоть до конца 1990-х годов, когда за применение препаратов эритропоэтина спортсмены стали подвергаться строгим санкциям, этот препарат являлся эффективным способом повышения результатов для многих спортсменов, пошедших по этому пути.

Прошло совсем немного времени, и в 2001 г. на американском рынке появился и молниеносно проник в спорт высших достижений еще более эффективный препарат аналогичного действия, но не включенный в список запрещенных — дарбепоэтин. Его массовое применение на зимних Олимпийских играх 2002 г. в Солт-Лейк-Сити вызвало серию дисквалификаций и скандалов. Так, в результате дисквалификации украинской лыжницы Ирины Терели пострадала вся команда, которую непосредственно перед стартом лишили права участвовать в лыжной эстафете.

В последние годы система антидопингового контроля столкнулась с еще одной проблемой — интенсивным развитием индустрии ДД и внедрением их в практику подготовки спортсменов. Этикетки на добавках не всегда отражают их действительное содержание, встречаются случаи несоответствия данных, представленных на этикетках, реальному составу. В добавках встречаются анаболические стероиды, эфедрин и другие запрещенные препараты. Выявлено значительное количество случаев положительных результатов при допинг-контроле вследствие применения пищевых добавок.

Потребление ДД в олимпийском и профессиональном спорте достигло огромных размеров. Так, исследования, проведенные на Играх XXVII Олимпиады в Сиднее с участием 2758 спортсменов (более 25 % всех участников), показали, что различные ДД принимали 2167 спортсменов (78,6 %), 542 спортсмена (19,7 %) использовали по 6—7 средств, а один — 26 (Corrigan, Kaslauskas, 2002).

Таким образом, говоря о распространенности допинга в спорте, следует отметить следующее. Допинг сегодня получил широкое распространение среди спортсменов разных стран (отсутствуют достоверные статистические данные, позволяющие сделать корректное сравнение по разным странам), причем не только в спорте высших достижений (олимпийском и профессиональном), но и в любительском, и даже детско-юношеском. Возможно, мужчины принимают допинг несколько чаще, чем женщины, но реальная статистика неизвестна. Несомненно, в олимпийских видах спорта допинг в настоящее время распространен несколько меньше, чем в неолимпийских, что связано с более жестким контролем за его применением. Среди олимпийских видов спорта в применении запрещенных веществ и методов лидируют тяжелая атлетика и легкая атлетика, среди неолимпийских — вероятно, бодибилдинг и пауэрлифтинг. Однако запрещенные вещества и методы применяются спортсменами во всех, вероятно, без исключения, видах спорта (во всяком случае, невозможно определить виды спорта, в которых допинг не применяется). Основной причиной широкого распространения допинга в современном спорте является убежденность многих тренеров и спортсменов в том, что без применения запрещенных веществ и методов невозможно достичь серьезных спортивных результатов. Наконец, несмотря на то, что в Список запрещенных веществ и методов включено очень большое



количество веществ (как лекарственных, так и не являющихся ими), реально спортсменами чаще всего используется достаточно ограниченное количество веществ, преимущественно из групп анаболиков, пептидных гормонов, стимуляторов, каннабиноидов и  $\beta$ -адреномиметиков. Существующая система допинг-контроля в значительной степени ограничивает масштабы применения спортсменами запрещенных веществ и методов, в основном, в спорте высших достижений. Однако кардинально проблему допинга в современном спорте она не решает.

### АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ (ПОДКЛАСС S 1.1)

В 1895 г. Saechi впервые описал связь между массой мышц и действием мужских половых гормонов — андрогенов. Половые гормоны определяют половое развитие организма и формируют первичные и вторичные половые признаки. В женском организме преобладают женские половые гормоны — эстрогены и прогестины, а в мужском — андрогены, хотя в крови представителей обоих полов содержится и незначительное количество гормонов, присущих противоположному полу. В организме мужчин ежедневно вырабатывается от 4 до 10 мг тестостерона, а женщин — лишь 0,15—0,4 мг.

В спорте интерес к тестостерону появился тогда, когда в 1935 г. Kochasian и Murlin обнаружили, что этот мужской половой гормон стимулирует не только развитие вторичных половых признаков, но и накопление белка в организме. Тестостерон действует на организм человека в двух направлениях: способствует синтезу белков скелетной мускулатуры и частично мускулатуры миокарда, уменьшает содержание жира в теле и изменяет его распределение. Это проявления так называемой анаболической активности тестостерона. Тестостерон также способствует развитию мужских половых признаков, как первичных — начальный рост пениса, рост и развитие семенных пузырьков, рост и развитие предстательной железы, так и вторичных — густота и размещение волос на теле и лице, огрубление голоса, и некоторых других. Это проявления андрогенной активности тестостерона.

Основной мужской половой гормон тестостерон и его производные (более чем 30 естественных и синтетических соединений, обладающих анаболическим эффектом) относят к анаболи-

ским андрогенным стероидам (AAS). По структуре тестостерон представляет собой производное циклопентанпергидрофенантрена (рис. 3.4).

Тестостерон и его синтетические производные представляют собой вещества с повышенной анаболической активностью и пропорционально сниженной андрогенной активностью. Однако не существует и не может существовать препаратов анаболических стероидов с нулевой андрогенной активностью. То же можно сказать о тестостероне и различных его производных (эфирах), а также их смесях. Таким образом, безвредных анаболических стероидов не существует.

Основными эффектами применения анаболических стероидов в спорте в начальный период приема являются: быстрый прирост мышечной массы (при условии достаточного содержания в пище белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов) и предотвращение ее падения в период тяжелых тренировочных нагрузок. Вследствие прироста мышечной массы наблюдается увеличение поперечного сечения мышцы и, следовательно, пропорционально увеличиваются физическая сила, скорость восстановления после физических нагрузок, повышается объем переносимых тренировочных нагрузок.

Анаболические стероиды являются самым активным классом соединений из всех известных анаболических средств. При правильном применении они дают значительный прирост массы тела и увеличение силы мышц. Прирост массы тела достигается не только за счет мышечной ткани, но и за счет увеличения массы внутренних органов — печени, сердца, почек и т. д. которое, впрочем, выражено меньше, чем рост мышечной массы.

Стероиды, в которых андрогенные качества снижены, определяют как “анаболические стероиды”, а те, в которых преобладают андрогенные качества — “андрогенные стероиды”. Снижение андрогенной активности препарата влечет за собой снижение его анаболических качеств, поэтому анаболик менее андрогирован, чем исходный тестостерон, но в то же время обладает

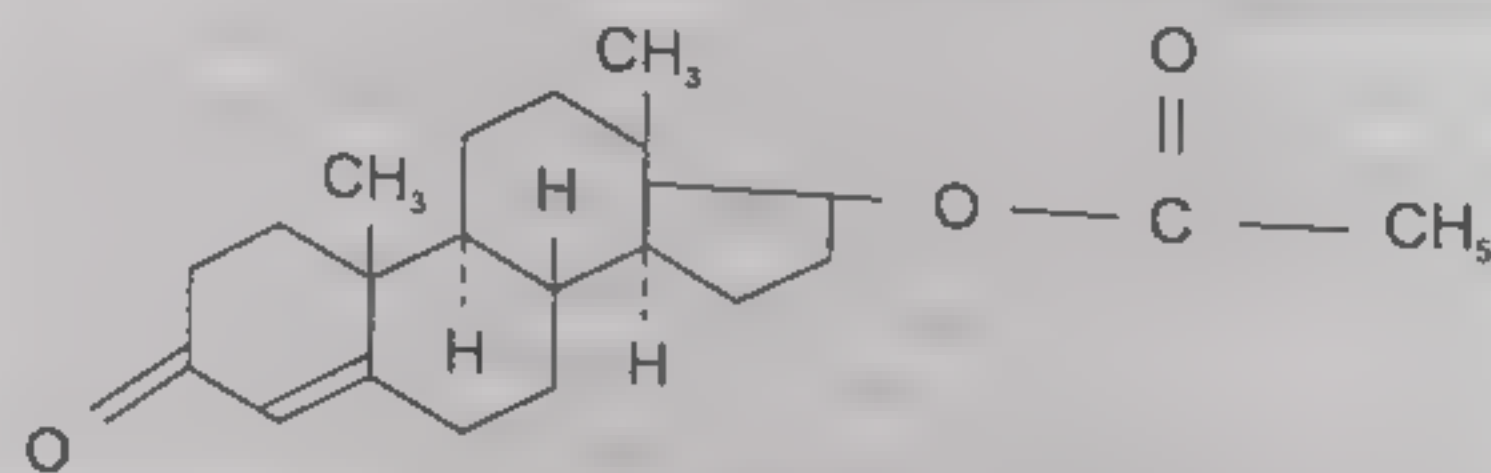


Рисунок 3.4 — Структура тестостерона



и более низкими анаболическими качествами. Так называемые массовые стероиды (наиболее часто применяемые недобросовестными спортсменами) происходят исключительно из группы андрогенных стероидов, где наряду с усиленными андрогенными качествами наблюдаются очень сильные анаболические. Андрогенные стероиды не только сильны в отношении их анаболических качеств, но и обладают большим количеством побочных действий. Спортивным врачам следует знать, что чем эффективнее стероид, тем он андрогеннее и, следовательно, опаснее для организма.

В 1935 г. югославский химик Л. Ружичка первым в мире синтезировал тестостерон и его 17 $\alpha$ -метилированный аналог — метилтестостерон, на основе которого были получены многие формы анаболических стероидов для перорального применения. Через два года тестостерона пропионат стал первым промышленно производимым лекарственным препаратом из группы андрогенных стероидов. В 1940-х годах было установлено наличие у тестостерона помимо андрогенной активности анаболизирующих свойств, что позволило использовать его для лечения пациентов, ослабленных хроническим недоеданием, главным образом, бывших военнопленных. В 1950-х годах впервые были синтезированы другие, кроме метилтестостерона, производные мужских половых гормонов, причем изначально ставилась задача синтезировать препараты, у которых андрогенное действие было бы наиболее слабым, а анаболическое — максимально выраженным. Американские ученые Л. Йогансон и Д. О'Ши доказали, что под влиянием дианабола в процессе тренировки значительно быстрее происходит прирост мышечной массы и силы, анаболические стероиды начали применять в таких видах спорта, как тяжелая атлетика, легкоатлетические метания, спринтерский бег, борьба, плавание и др. К 1964 г. в продаже появились многие известные сегодня анаболические стероиды американского производства: декадураболлин, халотестин, анавар, нилевар, станозолол (винстрол), примоболан (метанолон ацетат), а также все разновидности инъекционных препаратов тестостерона. Говоря об отдельных препаратах из этой группы, следует особо отметить тестостерон, нандролон (ретаболил), станозолол (стромба, винстрол), метандиенон (метандростенон, дианабол, неробол) и тетрагидрогестринон (табл. 3.4).

Все анаболические стероидные препараты являются производными тестостерона синтетического происхождения. Для изготовления

большинства анаболических стероидов сырьем является корень мексиканской сарсапариллы (Sarsaparilla, исп. zarza — ежевика, paipa — виноградная лоза и illa — немного). Официальное название растения — Smilax. Принадлежит к семейству Smilacaceae и включает виды officinalis, aristolochiaefolia, glabra, febrifuga, ornata, regelii, japicanga. Во всем мире насчитывается 350 разновидностей Smilax pps. В дикой природе это растение (виды S. officinalis, S. japicanga и S. febrifuga) произрастает в Южной Америке (Бразилия, Эквадор, Колумбия), на Ямайке и других странах карибского бассейна, Мексике, Гондурасе (S. regelii, S. aristolochiaefolia, S. ornata), Китае (S. glabra). Сарсапарилла — это тропическая многолетняя стелющаяся по земле лоза, цепляющаяся посредством усиков. Деревянистые стебли покрыты острыми шипами, листья стреловидные, вечнозеленые. Маленькие зеленовато-белые цветочки растут из листового черешка, образуя соцветие зонтик. Используются длинные клубнеподобные корни, обладающие сладковатым вкусом. Корень растения содержит крахмал, смолы, алкалоиды, танин, серу, железо, кальций, калий и магний. Сарсапарилла богата ценным строительным материалом для белков — аминокислотами цистеином и метионином, а также содержит витамины, в частности В<sub>1</sub> (тиамин), а также лецитин, необходимый для поддержания целостности мембран. Кроме того, корни различных видов Smilax содержат паригенин и ацетил-паригенин, астилибин и изоастилибин, каффеол-шикимовые кислоты, лигидрохверцетин, диосгенин, энгелетин и изоэнгелетин, эфирные масла, эукрифин, феруловую кислоту, глюкопиранозиды, камферол, рариллин,

ТАБЛИЦА 3.4 — Анаболические стероиды, применяемые в спорте (Kuhn, 2002; Maravelias et al., 2005; Залесский, Дынник, 2007)

Таблетированные анаболические стероиды (генерические формы)	Анаболические стероиды в ампулах (генерические формы)
Оксиметолон <sup>1</sup>	Нандролон деканоат <sup>2</sup>
Оксандролон <sup>1</sup>	Нандролон фенопропионат <sup>2</sup>
Метандростенолон <sup>1</sup>	Тестостерон ципионат <sup>3</sup>
Этилэстренол <sup>1</sup>	Тестостерон энантат <sup>3</sup>
Станозолол <sup>1</sup>	Тестостерон пропионат <sup>3</sup>
Флюоксиместерон <sup>1</sup>	Метенолон энантат
Норэтандролон	Болденон андецикленат
Метенолон ацетат	Тренболон ацетат <sup>4</sup>
Местеролон	Тренболон <sup>4</sup>
Тестостерон андеканоат	Станозолол

<sup>1</sup> 17-Альфа алкилированные стероиды. <sup>2</sup> 19-Нортестостерононовый эфир. <sup>3</sup> Тестостерононовый эфир (эфир тестостерона). <sup>4</sup> Полусинтетический стероид (из животных продуктов)



поллинастанол, ресвератол, рамнозу, париллин, таксифолин и титогенин, а также сапонины стероидного характера ( $\beta$ -ситостерол,  $\epsilon$ -ситостерол, сарсапонин, смиласапонины А-С, сарсапариллозид, смиллагенин, сарсасапогенин, смиглазиды А-Е, стигмастерол). Такой разносторонний состав обуславливает широкое применение корней растения в народной медицине (табл. 3.5).

В медицинской практике анаболические стероиды применяются при астении и кахексии различного происхождения, после тяжелых травм и операций, ожогов, трофических расстройств, а также при лечении хронической ишемической болезни сердца, атеросклеротического кардиосклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности II-III ст., ревмокардита; при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, миопатии и прогрессирующей мышечной дистрофии, экземе, псориазе, хронической недостаточности надпочечников, гипопизарной карликовости, диффузном токсическом зобе.

К сожалению, в 1960-е годы анаболические стероиды тестостерон и дианабол (метандростенолон) явились основой, хотя и запрещенной, подготовки элитных спортсменов, и их употребление увеличивалось в геометрической прогрессии. Апофеозом были публичные выступления двух спортсменов, весьма безвестных до того, пока они не стали в Токио в 1964 г. олимпийскими чемпионами по легкой атлетике, и только благодаря анаболикам.

Сегодня весьма распространенными являются такие анаболические стероиды, как тестостерон (омнадрен) и тестостерона ципионат, тестостерона фенпропионат, тестостерона андеканоат, а также другие анаболики различной структуры:

- анавар (оксандролон);

ТАБЛИЦА 3.5 — Направленность воздействия и биологические эффекты сарсапариллы

Воздействие	Эффект
Детоксицирует органы	Аналгетический, противоревматический
Очищает кровь	Микоцидный
Улучшает абсорбцию	Противоспалительный
Оказывает бактерицидное действие	Антимикробный
Стимулирует пищеварение	Противофебрический
Стимулирует диурез	Иммуномодуляторный
Гепатопротекторное действие	Антирадикальный
Потогонное действие	Антиканцерогенный

Примечание. В строках таблицы направленность действия и биологические эффекты сарсапариллы не взаимосвязаны

- анадрол (оксиметолон);
- андрактил (дигидротестостерон);
- винстрол (станозолол);
- генабол (норболетон);
- данокрин (даназол);
- дека-дураболин (нандролона деканоат);
- динабол (нандролона ципионат);
- дураболин (нандролона фенилпропионат);
- метандиенон (дианабол, метандростенолон, неробол);
- метандриол (метиландростендиол);
- нилевар (норэтандролон);
- ораболин (этилэстренол), орал-туринабол (4-хлородегидрометилтестостерон);
- оранабол (оксиместерон);
- оргастерон (норметандролон);
- примоболан (метанола ацетат) и примоболан-депо (метанола энантат);
- простаназол (дезметилстаназолона тетрагидропиранил);
- тетрагидрогестринон;
- тренабол и финалжект (тренболон ацетат), тренабол-депо (тренболон энантат), параболан (тренболон гексагидробензилкарбонат);
- халодрол (хлородегидрометиландростендиол);
- халотестин (флуоксиместерон);
- эквипойз (болденон ундециленат).

Часто употребляемыми недобросовестными спортсменами представителями синтетических анаболических стероидов являются приведенные ниже препараты.

**Метандростенолон** (Methandrostenolonum; синонимы: дианабол, неробол ("Геден Рихтер"), BeAnabolex, Anabolin, Anaboral, Bionabol, Danabol, Dehydromethyltestosteron, Dianabol, Distanorm, Lanabolin, Metanabol, Metandienone, Metandienonum, Metastenol, Methastenon, Nabolin, Nerobol, Novabol, Perabol, Perbolin, Stenolon, Vanabol и др.); химическая структура 17 $\alpha$ -метиландростадиен-1,4-ол-17- $\beta$ -он. По химическому строению и биологическому действию близок к тестостерону и его аналогам. Форма выпуска: таблетки по 5 мг. Обладает андрогенной активностью, однако значительно менее активен, чем тестостерон; вместе с тем оказывает выраженный анаболический эффект. Андрогенное действие метандростенолона в 100 раз меньше аналогичного действия тестостерона пропионата при примерно одинаковой анаболической активности. Метандростенолон был разработан Джоном Циглером в середине 1990-х годов и с 1958 г. производился в виде таблеток по 5 мг под торговой маркой дианабол. Его производство в США прекращено в



1972 г., однако мексиканские нелегальные производители до сих пор продолжают синтез и продажу этого препарата под тем же названием. Одним из производных метандростенолона является оралтуринабол, имеющий в четвертом положении атом хлора. На этой же основе был синтезирован болденон. Оба они относятся к "дизайнерским стероидам", т. е. полученным путем химического модифицирования молекулы исходного стероидного гормона с целью добиться более высокого анаболического эффекта.

**Метиландростендиол** (Methylandrosterendiolum; синонимы: Anadiol, Androdiol, Anormon, Diandrin, Diolostene, Masdiol, Mestendiol, Metandiол, Metandriol, Metasteron, Methandriol, Methandriolum, Methostan, Neosteron, Notandron, Novandrol, Protandren, Stenediol, Stenosterone, Testodiол, Tonormon, Troformone); химическая структура 17 $\alpha$ -метиландростен-5-диол-3 $\beta$ -17-ол. Форма выпуска: таблетки по 10 и 25 мг. По химическому строению и биологическим свойствам близок к метилтестостерону, однако отличается меньшей андрогенной активностью при относительно более высоком анаболическом действии. В связи с этим может применяться при нарушениях белкового обмена, оказывая относительно слабый андрогенный (маскулинизирующий) эффект.

**Феноболин** (Phenobolinum; синонимы: дураболлин, нандролон-фенилпропионат, нандролон (ГДР), нероболлил, тураболлил, туринабол, Anaboline, Anabosan, Anticatabolin, Durabol, Durabolin, Hormobolin, Hormonabol, Metabol, Nanbolin, Nandrolin, Nandrolone phenylpropionate, Nandroloni phenylpropionas, Nandrolonum phenylpropionicum, Nerobolil, Norstenol, Superanabolon, Superbolin, Unabol и др.); химическая структура 17 $\beta$ -окси-19-нор-4-андростен-3-он-17 $\beta$ -фенилпропионат, или фенилпропионат 19-нортестостерона. Форма выпуска: ампулы по 1 мл 1 %-го и 2,5 %-го раствора (10 и 25 мг) в персиковом (нероболлил) или оливковом (феноболин) масле. Является активным, длительно действующим анаболическим стероидом. После однократной инъекции эффект сохраняется 7-15 дней. Оказывает слабый андрогенный эффект.

**Ретаболил** (Retabolil; синонимы: Abolon, Anabosan-Depot, Deca-Durabolin, Decanandrolone, Dekanabol, Eubolin, Fortabolin, Hormoretard, Nandrolone decanoate, Nandroloni decanoas, Nortestosterondcanoat, Superbolan, Turinabol-Depo и др.); химическая структура 19-нор-тестостерон-17 $\beta$ -деcanoат. Приставка 19-нор- означает, что в молекуле тестостерона отсутствует метильная

группа в 19-м положении. Препарат оказывает сильное и длительное анаболическое действие. Форма выпуска: ампулы по 1 мл 5 %-го раствора (50 мг) в персиковом масле. После инъекции эффект наступает в первые три дня, достигает максимума к седьмому дню и продолжается не менее трех недель. По сравнению с другими синтетическими анаболическими стероидами мало-токсичен. В клинической практике используется для лечения дистрофии, при восстановлении после травм, операций, инфарктов; назначается даже в детском возрасте. У женщин препарат повышает уровень гемоглобина в крови и уменьшает потерю кальция из костной ткани. Обладает еще меньшим андрогенным (и вирилизирующим) действием, чем феноболин. В практике спорта недобросовестные спортсмены используют для втирания в кожу 19-нор-стероидные препараты нандростендиола и нандростендиона в виде растворов во флаконах. Сроки выведения таких трансдермальных форм препарата достаточно коротки, особенно на фоне тренировок, когда идет интенсивное потоотделение.

**Силаболин** (Silabolinum); химическая структура эстрен-4-ол-17 $\beta$ -она-3-триметилсилиловый эфир. Оказывает пролонгированное анаболическое действие. Форма выпуска: ампулы по 1 мл 2,5 или 5 %-го раствора в оливковом масле (25 или 50 мг). После однократной инъекции эффект длится 10-14 дней. Препарат обладает незначительной андрогенной активностью.

**Тетрагидрогестринон** (ТГГ). Информация об этом препарате крайне скудная. ТГГ представляет модификацию тренболон, анаболического стероида, который сильнее нандролон в сотни, а может, и в тысячи раз. Сырье, применяемое для производства ТГГ, пока неизвестно, впрочем, как и то, когда он был точно изобретен. Можно предположить, что основой для создания ТГГ послужил гестринон, который известен давно и используется для лечения женского бесплодия. Как анаболический стероид входит в Список запрещенных веществ и методов, поскольку структура его молекулы напоминает и нандролон, и тренболон — известные анаболические препараты. Гестринон как анаболик малоэффективен, однако, если провести тетрагидровосстановление, то получается именно ТГГ. Любое химическое модифицирование молекулы с целью добиться усиления какого-либо ее физиологического эффекта называется дизайнерским. Практически не изученными остаются побочные эффекты от употребления этого препарата. Однако, как указывается



Из структуры и механизма действия анаболических стероидов вытекает объяснение и различной эффективности принимаемых средств. По химической структуре анаболические стероиды являются синтетическими производными тестостерона с редуцированной андрогенной активностью и сохраненной (или увеличенной) — анаболической. К наиболее известным препаратам относятся метандиенон (дианабол, метандростенолон, неробол), нандролон (ретаболил), станозолол, оксандролон и примоболан (метенолона ацетат).

Наличие метильного радикала  $-\text{CH}_3$  в положении 17 придает анаболическим стероидам гепатотоксические свойства. Поэтому такие препараты, как, например, метандростенолон, имеющие метильный радикал в положении 17, обычно применяют совместно с препаратами, улучшающими функцию печени.

С 1950 по 1970 г. в мире были синтезированы сотни субстанций новых анаболических стероидов, действие которых исследовано в экспериментах на животных. Однако лишь небольшое число этих препаратов прошло клиническую апробацию и получило выход на фармацевтический рынок. Отметим, что ряд перспективных разработок фирмы "Гедеон Рихтер" (Венгрия) были скуплены американцами по так называемым грантам Джорджа Сороса и легли в основу разработок современных препаратов, используемых в практике спортивной подготовки.

С тех пор как было обнаружено определенное воздействие анаболических стероидов на мышечные структуры, эти препараты находятся в поле зрения ученых, работающих в сфере спортивной медицины. В научной литературе существует множество ссылок на опыты с анаболическими стероидами. Большинство из них выполнено в странах Запада, в первую очередь, в США.

Конечно, это не означает, что в странах бывшего социалистического лагеря такие исследования не проводились. В частности, анаболические стероиды широко использовались спортсменами бывшей ГДР, и, следовательно, в ней выполнялись научные исследования в этом направлении. Однако эти работы носили секретный характер, их результаты не публиковались открыто в научной медицинской и фармакологической периодике, и поэтому нам они, к сожалению, за очень редкими исключениями, недоступны. Поэтому в дальнейшем мы будем ссылаться преимущественно на работы исследователей США и Западной Европы (нам известны только работы по

некоторым анаболическим стероидам, в частности, по нероболу, открыто проводимые в СССР еще до официального запрета на применение этих веществ в спорте). В конце 1980-х — начале 1990-х годов стало ясно, что анаболические стероиды являются эффективными эргогенными средствами, существенно повышающими силовые качества, спортивную работоспособность и выносливость.

Действие тестостерона и его производных на организм спортсмена хорошо изучено. Тестостерон дает выраженный анаболический эффект, т. е. увеличивает мышечную массу и воздействует на нервную систему, снимая ощущение усталости и поднимая общий тонус и настрой, "боевой дух". Это ощущается уже после нескольких инъекций, содержащих 50 мг тестостерона в виде эфира органической кислоты, например, пропионовой. Есть инъекционные препараты тестостерона с очень высокой разовой дозой — до 250 мг. Это единственный анаболик в спортивной практике, употребляемый накануне старта.

Какие же особенности фармакологического действия анаболических стероидов и их применения в практике спорта? В первую очередь, это эффекты, способствующие повышению спортивной результативности. Описанные ниже явления отмечались как самими атлетами, так и объективными наблюдателями, и обобщены в известной монографии Л. А. Остапенко и М. В. Клестова (2002).

Рост силовых показателей происходит благодаря тому, что анаболические стероиды, усиливая биосинтез белка в организме, увеличивают толщину миофибриллярных элементов (актина и миозина), обеспечивающих мышечное сокращение. Безусловно, это достигается только при сопутствующем тяжелом тренинге и соответствующем белковом питании. Некоторый прирост силы может быть осуществлен за счет увеличения "тканевых рычагов" в результате возрастания объема клеточной жидкости (саркоплазмы) и общей задержки воды. Но это, разумеется, временное явление, особенно, если, стремясь войти в весовую категорию, атлет к соревнованиям "сбросит" воду.

Безусловным является факт, что анаболические стероиды увеличивают синтез фосфокреатина и аденозинтрифосфата, а также ускоряют ресинтез АТФ, расходуемой при выполнении интенсивной мышечной работы. Повышая активность ферментов, ответственных за синтез гликогена в мышечной ткани, стероиды также



в пресс-релизе WADA, можно предположить, что применение ТГГ будет приводить к алопеции и импотенции у мужчин и вирилизации и гирсутизму для женщин.

Анаболическая активность того или иного препарата определяется по отношению к анаболической активности тестостерона, которая принимается за единицу. Аналогичным образом выражается андрогенная активность по отношению к андрогенной активности тестостерона. Отношение анаболической активности к андрогенной называется анаболическим индексом (АИ).

$$\text{АИ} = \frac{\text{(Анаболическая активность)}}{\text{(Андрогенная активность)}}$$

Отсюда ясно, что наиболее ценным является тот препарат, который имеет наибольший анаболический индекс как показатель наибольшего преобладания анаболической активности над андрогенной. В таблице 3.6 приведена анаболическая и андрогенная активность различных препаратов по данным разных авторов, где в качестве стандарта используется тестостерон.

Для понимания механизмов действия анаболических стероидов необходимо четко представить себе их химическую структуру и связь активности со строением молекулы того или иного производного тестостерона (рис. 3.5).

В основе всех анаболических стероидов лежит тетрациклический углеводород с метильным радикалом  $-\text{CH}_3$  в положении 13, иногда в положениях 10, 1, 7. Весьма важное значение имеет

наличие радикала разной длины в положении 17. Наибольшей длительностью действия обладает ретаболил с самым длинным радикалом в положении 17:  $-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$ . Анаболический эффект после однократного введения ретаболила сохраняется в течение трех месяцев. На втором месте по длительности действия находится феноболлин, имеющий в положении 17 более короткий радикал. Его анаболический эффект после однократного введения сохраняется до 14 дней.

Прямая зависимость между длиной радикала и длительностью действия объясняется тем, что при его удлинении повышается растворимость в липидах, так как радикал связывается с липидами организма и образует депо в подкожно-жировой клетчатке.

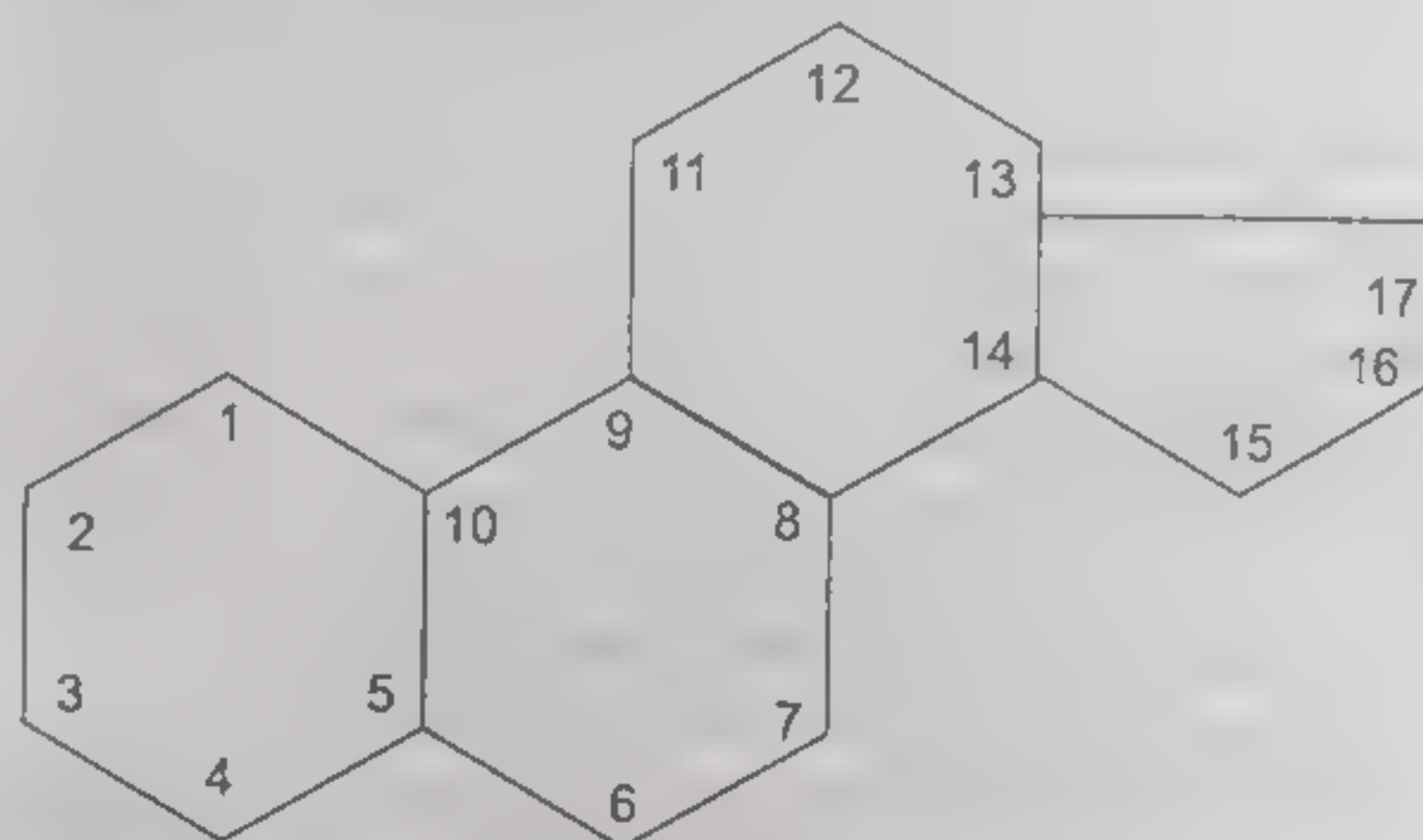


РИСУНОК 3.5 — Общая структура стероидных соединений

ТАБЛИЦА 3.6 — Сравнительные параметры анаболической и андрогенной активности синтетических стероидов (Буланов, 1993)

Препарат	Активность		Анаболический индекс
	андрогенная	анаболическая	
Тестостерон	1—2,9	1—3,8	0,91—1,35
Метандростенолон	0,01—0,11	0,06—0,12	0,7—7,5
Феноболлин	0,14—0,82	0,4—3,87	2,0—16,0
Станозолол	0,03—0,46	0,13—1,2	0,7—5,0
Осиметалон	0,05—0,82	0,07—2,3	0,69—4,3
Галотестин	0,2—1,23	0,5—2,35	0,68—2,5
Неливар	0,12—1,18	0,6—7,1	1,3—20,0
Этилэстренол	0,2	0,38	1,9—2,6
Примоболан	0,2—0,84	1,04—4,0	1,27—20,0
Норболетон	0,17—0,62	1,82—3,2	2,96—20,0
Боластерон	0,6—1,03	1,12—1,9	1,87
Оксиместерон	0,43—0,52	0,68—1,34	1,58—4,3
Хлортестостерон	0,12—0,25	0,29—0,42	1,7—2,3
Оксандролон	0,11—0,24	0,21—0,31	1,29—1,8
Ретаболил	0,18	1,76	10,0



увеличивают энергетический потенциал мышечных клеток, положительно влияют на спортивную работоспособность и значительно активизируют процессы восстановления и сверхвосстановления после тренировочных занятий. Повышая концентрацию кальция и фосфатов в мышечной клетке, анаболические стероиды способствуют более мощным и эффективным мышечным сокращениям. Некоторые авторы указывают, что стероиды способны уменьшать эффект физиологического изнашивания мышечного протеина в результате тяжелого тренинга.

Увеличение объемов мышц при использовании анаболических стероидов логично вытекает из приведенных выше данных. Главными факторами, ответственными за него, являются рост миофибрилл, повышение объема саркоплазмы и гипертрофия митохондриального аппарата клетки. Несомненно, такой результат возможен только при соответствующем тренинге и режиме питания. Еще один значимый фактор — эффект увеличения объема циркулирующей крови.

При использовании анаболических стероидов наблюдается также уменьшение содержания жира в организме. Однако пока не совсем ясно, посредством каких механизмов достигается этот эффект. Некоторые специалисты относят это явление на счет высвобождения повышенного количества свободных жирных кислот и использования их в качестве источника энергии при напряженной мышечной работе. Кроме того, поскольку мышцы являются метаболически активной, постоянно обновляющейся тканью, увеличение процента мышечной массы в организме ведет к повышению темпов метаболизма в целом и ускоренному расходованию энергии даже в состоянии покоя. Понятно, что в этих условиях жирные кислоты также более активно потребляются из депо.

Повышение респираторного (дыхательного) темпа и выносливости также можно осуществить путем применения анаболических стероидов. За счет увеличения количества митохондрий мышечные клетки приобретают повышенную способность утилизировать кислород при напряженных тренировках, в результате чего повышается выносливость. Возможно, еще более значимым является возрастание уровня кортизола, стрессового гормона, вырабатываемого надпочечниками, который влияет на глубину дыхания. Некоторые авторы указывают также на повышение содержания гемоглобина в крови, что способствует эффективному транспорту кислорода к работающим мышцам, что тоже стимулирует выносливость.

Увеличение количества и общего просвета сосудов мышечной ткани (капилляризация) также может являться следствием приема анаболических стероидов. В результате их употребления артериальное давление может несколько повышаться, а объем крови возрастает за счет как клеточного, так и плазменного компонентов. Предполагается, что это вызывает эффект расширения просвета кровеносных сосудов, что улучшает приток крови к работающим мышцам. В результате ощущается лучшее “наполнение” мышц. Такое явление называют “стероидной накачкой”, которая, кроме явного косметического эффекта, увеличивает работоспособность мышц.

Сокращение времени восстановления после травм или интенсивных нагрузок объясняется тем, что анаболические стероиды способствуют ускорению синтеза белков и замедлению экскреции азота. В результате восстановительный период сокращается, и тренировочные занятия становятся более эффективными.

Появление возможности выполнять больший объем тренировочной работы с повышенной интенсивностью — еще один эффект от использования анаболических стероидов. По всей видимости, это результат возрастания способности организма к ресинтезу креатинфосфата (КФ), без достаточного количества которого мышцы очень быстро утомляются. При приеме анаболических стероидов увеличивается буферная емкость крови (в основном, за счет белкового и гемоглобинового буферов), в результате чего повышение концентрации молочной кислоты происходит медленнее. Кроме того, уменьшается склонность к перетренированности, которая грозит повышенным распадом (катаболизмом) мышечных клеток — миоцитов.

Анаболические стероиды также приводят к появлению некоторых специфических психологических эффектов. К ним относятся общий психологический “подъем”, желание тренироваться и преуспевать, появление “бойцовских качеств”, улучшение ментальных способностей, умение лучше концентрироваться, рост толерантности к боли (болевого порог), непримиримое отношение к слабой личной результативности, способность ставить цели и достигать их.

Отмечаются и другие, сопутствующие приему анаболических стероидов явления. Отмечается повышенная способность накапливать мышечный гликоген (топливо для силовых тренировок) и аккумулировать пищевой протеин, стимулировать эритро- и лейкопоэз, улучшать иммунный статус организма, процессы регенерации. Наблюдается



и некоторая гипертрофия сердца, сокращение времени реакции мышц и улучшение "мышечной памяти", которая позволяет атлетам быстрее вернуться к однажды достигнутому высокому уровню результативности.

При употреблении анаболических стероидов сила и мышечная масса растут значительно быстрее, чем происходят соответствующие изменения в сухожилиях и соединительных тканях, что в случае максимальных нагрузок может приводить к травмам. Кроме того, прием анаболиков вызывает снижение вязкости мышечной ткани вследствие задержки воды и натрия, что приводит к уменьшению эластичности мышц (субъективно оцениваемое как "крепатура" или "забитость"), а также затрудняет способность развивать полноценные мышечные усилия. Все это способствует предрасположенности к травмам мышц и связочного аппарата во время тренировочных занятий и соревнований.

Выраженность ожидаемых от приема стероидов анаболических эффектов связывают с тремя основными причинами.

- Способность анаболических стероидов к активации синтеза белка в скелетных мышцах и изменению направления азотистого обмена (с отрицательного на положительный) в мышечной ткани. По-видимому, анаболики проявляют свои эффекты благодаря присоединению их молекул к андрогеновым рецепторам плазматической мембраны с последующей транслокацией в ядро и взаимодействием с ядерным хроматином. Различия в клинических эффектах различных анаболических стероидов обусловлены типом и количеством вовлекаемых во взаимодействие андрогеновых рецепторов, а также ферментов, контролирующих метаболизм стероидных гормонов в мышечной ткани (11-, 18-, 19-, 21-гидроксилазы, изомеразы, 3- $\beta$ -окистероид-дегидрогеназа, 20-десмолаза, трансметилазы и др.).

- Активное вовлечение в процесс рецепторов глюкокортикоидных гормонов, что может обуславливать антикатаболические эффекты блокирования глюкокортикоидзависимого торможения белкового синтеза в период стресса вследствие интенсивных физических нагрузок.

- Появление у спортсмена признаков эйфории и агрессии при одновременном снижении утомляемости, что обусловлено приемом анаболических стероидных гормонов (Залесский, Дынкин, 2007).

Механизм действия анаболических стероидов на клеточном уровне очень сложен, что характерно не только для анаболических стероидов, но

и для стероидных гормонов вообще. После инъекции в мышцу анаболический стероид попадает в кровь. При пероральном приеме (например, в виде таблеток, капсул или порошков) анаболический стероид через желудочно-кишечный тракт поступает в печень, а затем в кровеносное русло, и с током крови разносится по всему организму, достигая структур-мишеней: клетки скелетных мышц, волосяные мешочки, сальные железы, определенные участки мозга и некоторые эндокринные железы, которые содержат специфические рецепторы. Рецептор связывает молекулу стероида; образовавшийся комплекс транспортируется в клеточное ядро (заметим, что только свободные молекулы анаболического стероида способны образовывать такие комплексы с рецептором; 99 % всего количества стероидов в крови существуют в связанной с белками плазмы форме, и только 1 % находится в свободной форме). Затем комплекс стероид-рецептор присоединяется к ядерной ДНК, что вызывает активацию синтеза информационной РНК. Образовавшаяся в результате этого процесса РНК покидает ядро, неся новую информацию, и соединяется с рибосомальной РНК в цитоплазме клетки, вследствие чего на рибосомах начинается синтез белка. Усиление белкового синтеза обеспечивает увеличение числа белковых молекул, благодаря чему и происходит рост объема и силы скелетных мышц. Но мышцы не начинают расти и крепнуть сами по себе, стероидное воздействие лишь обеспечивает благодатную почву для такого роста. Чтобы использовать новый, повышенный благодаря анаболическому стероиду потенциал скелетной мышцы, ее нужно периодически стимулировать, т. е. подвергать постоянной тренировке. Без тренировочной стимуляции процесс белкового обмена пойдет в обратном направлении, что приведет к атрофии скелетных мышц.

В организме человека происходит непрерывный синтез новых и распад старых белковых молекул, между количеством которых существует определенное равновесие. Именно благодаря этому и осуществляется обмен веществ, т. е. замена старых тканей новыми. Как принято считать, анаболические стероиды воздействуют на этот цикл, усиливая потенциальные возможности мышечных тканей за счет вновь синтезированного белка и нарушая сложившееся равновесие между новыми клетками и отмирающими в пользу первых. Использование недобросовестными спортсменами анаболических стероидов обеспечивает им еще одно важное преимущество, связанное



с усиленным образованием в организме КФ. Именно благодаря креатинфосфатному механизму образуется значительная часть дополнительной "силы", которую обеспечивают стероиды. Считается, например, что анавар (оксандролон) значительно усиливает биосинтез КФ в мышцах. Вероятно, именно по этой причине многие спортсмены отмечают, что анавар увеличивает силовые показатели без видимого увеличения массы тела. При регулярном попадании анаболических стероидов в мышечную клетку происходит усиленное усвоение азота, т. е. наблюдается положительный азотистый баланс.

Предполагают также, что увеличение объема, силы и массы мышц может быть связано с увеличением под воздействием анаболических стероидов объема крови в организме. Например, при приеме стероидов в течение двух-трех недель общий объем крови увеличивается на 10—20 %. Это, в свою очередь, ведет к усилению притока крови к работающим мышцам во время тренировочных занятий. Такое явление называется "стероидным насосом". Кроме того, что этот "насос" "подкачивает" размер мышц, увеличивая их объем и рельефность, возможно, он также обеспечивает и усиление работоспособности мышц. Рост работоспособности мышц предопределяет, в свою очередь, увеличение тренировочных нагрузок и становится стимулом для нового роста. Кроме того, увеличение объема крови в организме, благодаря наличию большого количества эритроцитов, обеспечивает увеличение притока кислорода к мышцам. Увеличение объема крови в организме под влиянием анаболических стероидов особенно благотворно сказывается на выносливости спортсменов. После прекращения стероидной терапии объем плазмы крови возвращается к исходному уровню, а количество красных кровяных телец остается на прежнем повышенном уровне, что можно установить по увеличению гематокрита. Такое повышение содержания гемоглобина в крови способствует росту аэробного потенциала. Нетрудно заметить, что этот эффект аналогичен эффекту, достигаемому при применении кровяного допинга, который незаконно используется многими спортсменами мирового класса. Использование стероидов обеспечивает увеличение массы красных кровяных телец к концу стероидного цикла и обеспечивает сохранение этого эффекта в течение месяца после окончания применения анаболических стероидов. Следует отметить, что до настоящего времени не существует однозначного суждения, являются ли анаболические

эффекты стероидов (увеличение объема мышц и силовых характеристик) дозозависимыми, или их действие обусловлено только индивидуальными особенностями организма.

Предполагается также, что у спортсменов, принимающих эти препараты, увеличивается содержание в организме гликогена. Еще одним связующим звеном между использованием анаболических стероидов и ростом мышц является снижение активности катаболического гормона кортизола. Как известно, некоторые анаболические стероиды обладают способностью более эффективно воздействовать на кортизол, чем другие. Например, метандиенон имеет исключительную силу воздействия на кортизол; возможно, благодаря этой способности он столь эффективен.

Молекулы стероидов, содержащиеся в крови, улавливаются рецепторами определенных органов-мишеней, о чем было сказано выше. После того как молекула передает свое информационное послание, она вновь оказывается в кровотоке, из которого снова может попасть в орган-мишень. Такой цикл может повторяться несколько раз, вплоть до метаболического преобразования и элиминации из организма с мочой.

Метаболизм различных анаболических стероидов в организме человека происходит по-разному. Тестостерон, например, попав в организм, быстро превращается в дигидротестостерон, который уже обладает иным воздействием, поскольку связывается с рецепторами, отличными от рецепторов тестостерона. Для тестостерона характерна также и "ароматизация", т. е. превращение в эстроген (женский половой гормон). Под этим термином понимают реакцию организма на избыток тестостерона, в результате чего интенсивно начинает функционировать механизм ароматизации как путь метаболической биотрансформации и детоксикации тестостерона. Тестостерон или андрогены при этом превращаются в эстрогены. Это как раз та реакция, от которой пользователи анаболических стероидов всячески стараются "защититься". Чаще всего ароматизация происходит при использовании стероидов с сильными андрогенными свойствами и наличием двойных связей в кольце А. С ней связывают целый ряд побочных эффектов, наиболее часто встречающийся из которых — развитие грудных желез у мужчин (гинекомастия). Развитие этого эффекта можно уменьшить, соблюдая оптимальную дозировку препаратов, а также ограничивая применение анаболических стероидов с сильным андрогенным действием. Некоторые стероиды легко



ароматизируются, что вызывает интенсивное накопление эстрогена и проявление побочных эффектов. Легко ароматизируются такие стероиды, как дианабол, тестостерон, 17 $\alpha$ -метилтестостерон.

Молекулы одних анаболических стероидов сохраняют активность в течение нескольких недель, других — быстро метаболизируются, превращаясь в более слабые, малоэффективные формы уже через несколько дней после попадания в организм. В конечном итоге, почти все анаболические стероиды выводятся из организма с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотами.

Некоторые из анаболических стероидов обладают значительно большей эффективностью. Эффективность воздействия также во многом зависит от индивидуальных особенностей организма пользователя. Препараты, обладающие наибольшим анаболическим эффектом, способствуют росту тканей в наибольшей степени. Хотя такие препараты, как анавар, винстрол и примоболан, традиционно называют препаратами с высокой степенью анаболического воздействия, при этом имеется в виду, что их анаболические свойства выраженно преобладают над андрогенными (высокий андрогенный индекс). Фактически препараты, подобные анадролу, дианаболу и тестостерону, обладают гораздо большим анаболическим эффектом, нежели их перечисленные выше аналоги. Некоторые инъекционные анаболические стероиды (дека-дураболин, метандиенон, сустанон-250 и параболан), находясь в крови, обладают повышенной способностью соединяться с нужными рецепторами, поскольку они дольше могут находиться в свободной форме. При этом многое зависит от количества рецепторов в мышцах конкретного спортсмена. Этим объясняется то, что некоторые атлеты, принимая небольшие дозы анаболических стероидов, непрерывно повышают результат, а для других даже высокие дозы сильнодействующих препаратов оказываются малоэффективными.

У некоторых спортсменов рецепторы имеются в нетипичных зонах. Так, например, у одних лиц определенные анаболические стероиды вызывают появление угрей, высыпаний, а у других — нет, что зависит от активности рецепторного аппарата в коже. Этим также объясняется то, что у некоторых спортсменов, даже при высоких дозах тестостерона, не наблюдается увеличения грудных желез, а у других отмечается гинекомастия. Можно предположить, что у одних индивидуумов в тканях грудной железы имеется очень большое ко-

личество эстрогеновых рецепторов, а у других — незначительное. Этот фактор должен учитываться спортсменами, которые, несмотря на запрет и риск быть уличенным в приеме допинга, решают все же использовать анаболические стероиды в практике подготовки.

Помимо генетического фактора, важным моментом представляется и возрастная активность рецепторов к соответствующим анаболическим стероидам. Имеются данные, согласно которым у молодых людей в возрасте до 20 лет активность рецепторов наибольшая. Анаболические стероиды в этом возрасте лучше усваиваются и дают максимальный результат. Таким образом, представители этой возрастной группы могут принимать небольшие дозы в течение более длительного периода времени и добиваться большего прироста результативности, нежели лица более старшего возраста.

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что снижение активности рецепторов, ведущее к уменьшению числа стероидных молекул, попадающих в клетку, начинается уже на третьей неделе цикла приема запрещенных анаболических. Также выяснилось, что положительный азотистый баланс — первичный признак анаболического воздействия стероида — не будет наблюдаться, если постоянно не увеличивать дозировку препаратов, что обусловлено довольно быстрым и прогрессирующим снижением чувствительности рецепторов по отношению к экзогенным стероидам. При излишней продолжительности стероидных циклов рецепторы оказываются до такой степени перестимулированными экзогенными стероидами, что они даже перестают реагировать на эндогенные андрогены. Таким образом, по принципу обратной связи прием анаболических стероидов приводит к нарушениям гормонального гомеостаза организма спортсмена.

Из всего перечня известных препаратов только весьма ограниченное число средств (примоболан, провирон, дураболин, анавар, винстрол) может быть использовано женщинами-атлетками. Важно отметить, что даже при самой низкой дозировке, любой из этих стероидов может вызвать появление физиологических признаков, характерных для мужчин. Это происходит потому, что любое количество анаболического стероида, поступившего в женскую эндокринную систему, вызывает в ней серьезные изменения. Анаболические стероиды являются синтетическими производными мужских половых гормонов и поэтому могут вызвать нежелательные реакции в организме женщин.



К сожалению, в погоне за результатом спортсмены часто не задумываются о последствиях приема стероидов (не говоря уже о спортивной неэтичности применения тестостерона и его аналогов), поэтому в ближайшее время проблемы, связанные с использованием этих запрещенных препаратов, останутся. Именно поэтому мы освещаем этот вопрос для получения необходимой информации о негативных последствиях приема допинговых анаболических стероидов.

Анаболики всегда причиняют определенный ущерб здоровью атлета. Ряд исследований указывает на возможность появления многих негативных последствий через 15—20 лет после окончания приема препаратов. Характер проявлений побочного действия анаболических стероидов в существенной степени зависит от ряда факторов, среди которых наиболее важными являются: индивидуальная реакция на препарат; половые и возрастные отличия; наличие острых или хронических заболеваний; величина дозы; длительность приема препарата. Особенно быстро развиваются и оказываются более выраженными отрицательные побочные эффекты приема анаболических стероидов у детей и подростков. Очень велико их негативное влияние на женский и юношеский организм (табл. 3.7).

Побочные эффекты продолжительного применения тестостерона тоже хорошо известны. По механизму обратной связи он постоянно угнетает выработку эндогенного гормона у мужчин, что приводит к разного рода патологическим состояниям после прекращения курса, например, гинекомастии. У женщин заметно грубеет голос и возникает гипертрихоз на лице, конечностях и других местах, где обычно обильное оволосение не встречается.

Побочные эффекты различных анаболических стероидов можно обобщить следующим образом. В отличие от стимуляторов, которые позволяют использовать резервный запас сил организма, анаболики увеличивают его и позволяют спортсмену выдерживать нагрузки в несколько раз больше обычных. Однако вмешательство в нормальную гормональную деятельность вызывает пагубные побочные эффекты, в первую очередь, такие, как рост опухолей, проявление психических синдромов, печеночная и почечная дисфункция. Кроме того, это свойственное всем анаболическим стероидам появление акне, скопление жидкости в тканях.

Весьма характерными для приема этих препаратов являются нарушения функции сердечно-сосудистой системы, в том числе, из-

менения в липидном обмене, проявляющиеся уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), предотвращающих атеросклероз, увеличение количества атерогенных ЛПНП. К числу нарушений со стороны

**ТАБЛИЦА 3.7 — Побочные эффекты, обусловленные неконтролируемым приемом анаболических стероидов**  
(Landry, Primos, 1990; Kuhn, 2002; Maravelias et al 2005; Залесский, Дынник, 2007)

#### Побочные эффекты андрогенных стероидов

##### Органы репродуктивной системы

мужчины.

- снижение уровня репродуктивных гормонов
- атрофия тестикулярной ткани
- олигоспермия (азоспермия)
- импотенция
- гипертрофия простаты
- гинекомастия
- приапизм

женщины

- нерегулярность менструаций
- гипертрофия клитора
- атрофия стенки мочевого пузыря
- атрофия молочных желез
- тератогенность

##### Печень:

- гепатоцеллюлярные альтеративные изменения
- холестаз
- гепатит
- гепатоаденома
- гепатокарцинома

##### Кардиоваскулярная система

- повышенное содержание общего холестерина в крови
- снижение липопротеинов высокой плотности
- гипертензия артериальная
- тромбоз внутрисосудистый

##### Мышечная система

- ранние эпифизарные переломы у подростков
- повышенная склонность к перерастяжению/разрыву мышц
- повышенный риск возникновения миотендинитов

##### Эндокринная система:

- снижение толерантности к глюкозе

##### Система дыхания

- низкий ("глухой") голос

##### Кожа

- acne vulgaris
- алопеция
- гирсутизм
- отечность кожи и подкожных тканей

##### Мочевыводящая система

- подъем уровней креатина и азота в моче
- рост опухоли Вильмса

##### Иммунология и инфектология

- снижение уровней Ig A
- гепатит В и С
- HIV-инфекция

##### Психический статус

- агрессивное поведение
- депрессия
- психозы
- наркотическая зависимость



сердечно-сосудистой системы спортсменов при приеме анаболических стероидов относится также установленное увеличение массы сердечной мышцы без адекватного увеличения снабжения ее кровью (это наблюдали в Университете анатомии в Кельне лишь у экспериментальных животных).

Поражение печени также относится к побочным действиям анаболических стероидов. В функциональных пробах наблюдаются показатели, не соответствующие норме: повышение активности аланин- и аспаратаминотрансфераз и гамма-глутамилтрансферазы, что указывает на нарушение целостности гепатоцитов. Имеются указания на наличие воспалительных процессов и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы.

При приеме анаболических стероидов наблюдаются психические нарушения: эйфория, увеличение агрессивности. Отмечено появление зависимости (например, возникновение депрессии после прекращения приема препаратов). Наступают также изменения в сексуальной сфере (повышение или, наоборот, ослабление либидо).

В настоящее время нет ни одного синтетического анаболического стероида, не обладающего андрогенным побочным действием, которое особенно проявляется у женщин. Обычно имеют место следующие эффекты вирилизации: огрубение голоса из-за уплотнения тканей гортани (необратимо); увеличение клитора (необратимо); возникновение оволосения по мужскому типу (например, рост волос на подбородке); изменения в распределении жира (например, уменьшение жировой ткани грудных желез); изменения менструального цикла. Побочными эффектами от применения анаболических стероидов у мужчин являются, кроме гинекомастии, уменьшение объема яичек и появление олиго- и аспермии, что приводит к бесплодию у мужчин; изменение рисунка оволосения; жировые отложения.

В результате остановки роста эпифизарных хрящей в костях под влиянием анаболических стероидов у детей и юных спортсменов наблюдается преждевременное прекращение роста.

Признаки острой почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза описаны у спортсменов, занимающихся бодибилдингом, на фоне постоянного приема значительных доз анаболических стероидов. Комбинация стероидных препаратов с пищевыми добавками, содержащими креатин, весьма часто вызывает развитие признаков повреждения почечной паренхимы с формированием мембраносвязанного гломерулонефрита.

Описаны даже случаи появления опухоли Вильмса на фоне ускоренного старения (хотя в 95 % случаев это злокачественное новообразование почек, проявляющееся исключительно в раннем детском возрасте) у спортсменов, завершающих спортивные выступления и длительно использующих анаболические стероиды. Это может свидетельствовать о возможной роли стероидов проявлять свойства промоторов опухолевого роста или инициаторов процесса канцерогенеза.

К быстро возникающим побочным действиям при применении анаболических стероидов относится снижение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, когда любая инфекция становится для спортсмена очень опасной. После прекращения приема анаболических стероидов наступает фаза снижения иммунобиологической реактивности организма, характеризующаяся повышенной восприимчивостью к болезням.

Симптомы психологической зависимости от анаболических стероидов (применяемых в высоких дозировках) часто напоминают наркотическую зависимость от опиатов. В этой связи развивающаяся нервная система у подростков может быть особенно уязвима к побочным реакциям анаболических стероидов. Юношеский возраст также связывают с отсутствием "зрелого" сопротивления стероидиндуцированным реакциям, в том числе расстройствами настроения. Поэтому крайне важен дальнейший поиск доказательств существования прямых связей между гормональным уровнем (гонадотропины, андрогены надпочечников), эмоциональной диспозицией и агрессивным поведением у спортсменов, что требует подробного их анализа в будущем. Однако уже сейчас можно констатировать, что высокий гормональный фон оказывает значительное влияние на формирование побочных психологических реакций анаболических стероидов у спортсменов-подростков.

Спортсмены должны понять тот очевидный факт, что анаболические стероиды — это не только запрещенные, но и очень сильные лекарственные препараты. Поэтому, заботясь не только о достижении высоких результатов, но и о спортивном долголетии и здоровье, от их применения следует вообще отказаться.

Мы не можем не упомянуть о некоторых препаратах, которые были созданы как заменители анаболических стероидов. Речь идет прежде всего о прогормонах и стимуляторах выработки эндогенного тестостерона. Как отмечают Л. А. Остапенко и М. В. Клестов (2002), в настоящее



время широко применяются определенные препараты фармакологического качества, которые до сих пор сертифицируют как диетические добавки. Несмотря на то что большинство из них относят к допингам, они свободно продаются практически во всех странах мира (в том числе и в Украине). Речь идет прежде всего о прогормонах нескольких поколений и стимуляторах выработки эндогенного тестостерона. Спортивная общественность относится к ним неоднозначно. Одни считают эти препараты чем-то вроде плацебо, другие же утверждают, что это модифицированные формулы тестостерона для перорального и транскутанного применения.

Прогормоны — это соединения, близкие по структуре и свойствам к тестостерону и 19-нортестостерону (нандролону). Впервые прогормоны были применены спортсменами высокой квалификации из бывшей ГДР. Они вводили эти средства в виде назальных спреев непосредственно перед стартом с целью повышения агрессивности и спортивной работоспособности. В последующем тема показалась перспективной многим ученым, работающим в сфере спортивной медицины и диетических добавок, и получила продолжение в разработке новых препаратов и форм их доставки в организм.

В 1996 г., в США совершенно легально, даже без рецепта, начали продавать дегидроэпиандростерон (DHEA). Этот стероидный гормон естественным образом вырабатывается организмом, и его добавка в рацион (25—50 мг в день) поднимает жизненный тонус, уменьшает проявления депрессии и обладает небольшим анаболическим эффектом. (Далее все названия прогормонов будут приведены только в их диольной форме, так как именно такая форма оказалась наиболее перспективной и дала возможность получения эффективных прогормональных препаратов на основе молекулярного модифицирования.) Вслед за DHEA на американском рынке эргогенных средств появились стероидные добавки следующего поколения: андростендионы и норандростендионы, которые были официально сертифицированы как ДД. Промышленный синтез андростендиона и андростендиола был в 1997 г. налажен Патриком Арнольдом, а в 1998 г. в промышленном синтезе Дерекком Корнелиусом, ведущим экспертом широко известной фирмы по производству спортивного питания "Syntrax Innovation", был получен норандростендион. В конце девяностых годов было окончательно доказано, что норандростерон и норэтиохоланолон, конечные продукты метабо-

лизма нандролон, вырабатываются организмом человека. Последние несколько лет американский рынок стероидных прогормонов резко увеличился, но 22 октября 2004 г. все 18 прогормонов были запрещены Конгрессом США. Запрет вступил в силу с 15 января 2005 г. Однако DHEA запрет не коснулся — он единственный остался разрешенным к применению.

Медицинская комиссия МОК применяла термин "over-the-counter drug" для обозначения того, что тот или иной стероидный препарат не требует рецепта, и его продажа никак не регистрируется и не отслеживается, т. е., переводя дословно, он минуется аптечный счетчик (counter). Сейчас ученые и чиновники МОК пришли к единому мнению относительно термина "прогормоны", но иногда используют термин "прекурсор", если хотят подчеркнуть, что именно этот прогормон является предшественником данного стероидного гормона. Так, например, 4-андростендиол и 4-андростендион являются прекурсорами тестостерона, а их 19-нор-аналоги являются соответственно прекурсорами нандролон (19-нортестостерона или ретаболила). Исследования показали, что сроки выведения прогормонов значительно меньше, чем обычных анаболических стероидов. Тем не менее прием прогормонов ставил спортсменов в неравные условия.

С учетом изложенного Российский постоянно действующий комитет по контролю наркотиков своим постановлением № 2/85-2002 от 28 октября 2002 г. в Список сильнодействующих веществ, к которому относятся все наркотические вещества, включил также анаболические стероиды и основные прогормоны: андростенедиол дипропионат, андростанолон, андростенедион, клостебол, метандиенон (анабол, метандростенолон и др.), метенолон, местеролон (провирон и др.), нандролон (дека-дураболон, ретаболил, феноболон и др.), 19-норандростенедиол, 19-норандростенедион, оксандролон, станозолол, флуоксиместерон. Тестостерон как основной мужской гормон в этот список не включен.

Для оптимального воздействия на мышечный рост и силу необходима стимуляция анаболических процессов внутри мышечных клеток и увеличение запасов АТФ. Это лучше всего обеспечивают 19-нор-4-андростендион и 19-нор-4-андростендиол, применяемые в комбинации. Не менее важно повышение уровня лютеинизирую-



шего гормона в мужском организме, поскольку последний способствует биосинтезу тестостерона и превращению прогормонов в тестостерон. В связи с запрещением прогормонов, исследования по поиску новых эргогенных препаратов такого действия позволили установить, что именно таким эффектом обладает экстракт из травы якорца стелющегося (*Tribulus terrestris*), производимый ранее в США, Болгарии, России, а в настоящее время — под названием “Энергомакс Трибулус” (ООО “Биотек”, Киев) и в Украине. Следует отметить, что экстракт из травы *T. terrestris* не внесен в список запрещенных препаратов (возможно, только потому, что пока еще не разработаны тест-системы для его определения).

*T. terrestris* относится к семейству парнолистниковых, происходит из Средиземноморья, но как сорняк (причем довольно вредоносный) произрастает в умеренно теплых зонах прилегающих стран, в основном на Балканах, юге Украины и России. С химической точки зрения биологически активные вещества *T. terrestris* представляют собой смесь стероидных сапонинов, а также флавоноиды и алкалоиды. Именно стероидные сапонины и флавоноиды обуславливают весьма широкий спектр биологической активности экстрактов данного растения. Они стимулируют биосинтез эндогенного тестостерона. Предполагаемый механизм включает активацию выработки гипофизом лютеинизирующего гормона. Кроме того, сапонины и флавоноиды *T. terrestris* снижают уровень липидов, стимулируют сердечно-сосудистую и нервную системы. Некоторые из них обладают мягким мочегонным действием.

Препараты на основе *T. terrestris* в течение нескольких столетий используются в народной медицине стран Балканского полуострова и прилегающих территорий. Например, в Болгарии они весьма популярны как средство от бесплодия и импотенции. Исследования последних лет подтвердили их эффективность. Отмечено существенное улучшение подвижности сперматозоидов, улучшение эрекции под влиянием препаратов на основе *Tribulus*. В официальную Фармакопею как гипополипидемическое средство входит также сумма сапонинов из этого растения под названием “трибуспонин”.

Свойство препаратов на основе *T. terrestris* повышать уровень эндогенного тестостерона изначально привлекло к ним внимание спортсменов, специализирующихся в силовых видах спорта. Есть сведения, что болгарские тяжелоатлеты еще в 1960-х годах использовали их при наращи-

вании мышечной массы. Впоследствии с этой же целью их широко применяли также культуристы. Кроме того, некоторые авторы рекомендуют использовать препараты на основе *T. terrestris* для повышения хронически сниженного уровня тестостерона (прежде всего, после приема высоких доз анаболических стероидов). Результат при этом проявляется в течение первой недели приема.

Побочные эффекты препаратов на основе *T. terrestris* связаны прежде всего с повышением уровня тестостерона. У женщин и детей может наблюдаться вирилизация, поэтому не рекомендуется применять препарат женщинами и подростками до 18 лет. Возможна индивидуальная непереносимость к некоторым сапонинам. В таком случае следует отменить препарат или использовать противоаллергические средства. В ряде случаев наблюдаются явления легкого желудочно-кишечного расстройства, также проходящие после отмены препарата. Свойства отдельных широко используемых препаратов на основе *T. terrestris* описаны в главе 2.

Таким образом, препараты на основе *T. terrestris* не отнесены к допинговым, имеют достаточно широкую область применения и хорошую эффективность при минимуме побочных эффектов. Лучшие современные препараты для стимуляции синтеза тестостерона включают комплекс сапонинов *T. terrestris* в комбинации с хризином в качестве антиэстрогенного компонента. Также в них часто содержится экстракт травы *Sow Palmetto*, тормозящий пролиферацию и рост клеток предстательной железы. Помимо увеличения физической работоспособности при использовании препаратов на основе *T. terrestris*, спортсмены, контролирующие количественные и качественные показатели своей репродуктивной функции, отмечают улучшение физиологических свойств спермы: повышение плотности, увеличение количества сперматозоидов и их подвижности, рост уровня фруктозы и АТФ.

Существование значительного количества синтетических производных тестостерона и их использование недобросовестными спортсменами привело к принятию соответствующих мер со стороны WADA. Медицинская комиссия МОК и международные спортивные федерации подчеркивают, что преимущества, которые получает пользователь собственно синтетических анаболических стероидов, несправедливы по отношению к другим спортсменам. Это определяет и жесткие меры, и порядок допинг-контроля для употребляющих анаболические стероиды.



Установление факта приема тестостерона и его производных было и остается одной из самых сложных проблем в современном антидопинговом контроле в связи с метаболическими и фармакокинетическими особенностями препарата. Естественный тестостерон циркулирует в крови, интенсивно метаболизирует, превращаясь в 17-кето-метаболиты, прежде всего андростерон и его производные. Допинговый, т. е. экзогенный тестостерон, также вовлекается в интенсивный метаболизм, и через непродолжительное время как бы исчезает. Метаболиты естественного гормона выводятся с мочой, которую отбирают для анализа на допинг и в которой собственное содержание тестостерона очень незначительно. В связи с этим доказать факт применения допинга достаточно сложно. В случае регистрации в пробе наличия метаболитов нандролон или станозолола применение допинга считается доказанным. Отличить эндогенный тестостерон от экзогенного долгое время — до 1984 г. — не удавалось, поэтому тестостерон как допинг никак не определялся.

Хотя и было известно, что после введения тестостерона его концентрация увеличивается, потом плавно снижается, однако эта динамика видна только при лабораторном эксперименте. При проведении допинг-контроля имеется всего одна проба с данной концентрацией. Измерение этой одной концентрации не дает окончательно ответа на вопрос о применении экзогенного тестостерона, так как естественный тестостерон присутствует в моче мужчин и женщин в довольно широком диапазоне концентраций — от 10 до 100 нг·мл<sup>-1</sup> и более.

Первым стал определять тестостерон как допинг профессор М. Донике, основатель и директор Института биохимии спорта (Антидопинговой лаборатории в Кельне). Он синтезировал реагент MSTFA, который превращал молекулы тестостерона, анаболических стероидов и их метаболитов в удобные для анализа соединения. Затем стало принято измерять не концентрацию тестостерона, а отношение концентраций тестостерона (Т) и эпитестостерона (Е), его естественного изомера, роль которого и происхождение в то время были совершенно неизвестны. Введение тестостерона резко изменяло отношение Т к Е. За норму отношения Т/Е была взята единица. Хотя разброс значений Т/Е был тоже велик — от 0,1 до 3,5 и даже выше, тем не менее, при Т/Е > 6 можно было утверждать, что это допинг-проба положительная. Затем было выведена величина отношения Т/Е в популяции атлетов и здоровых нетренированных

людей и детально отработана процедура анализа. Эта процедура определения тестостерона была введена на Олимпийских играх в Лос-Анджелесе в 1984 г.

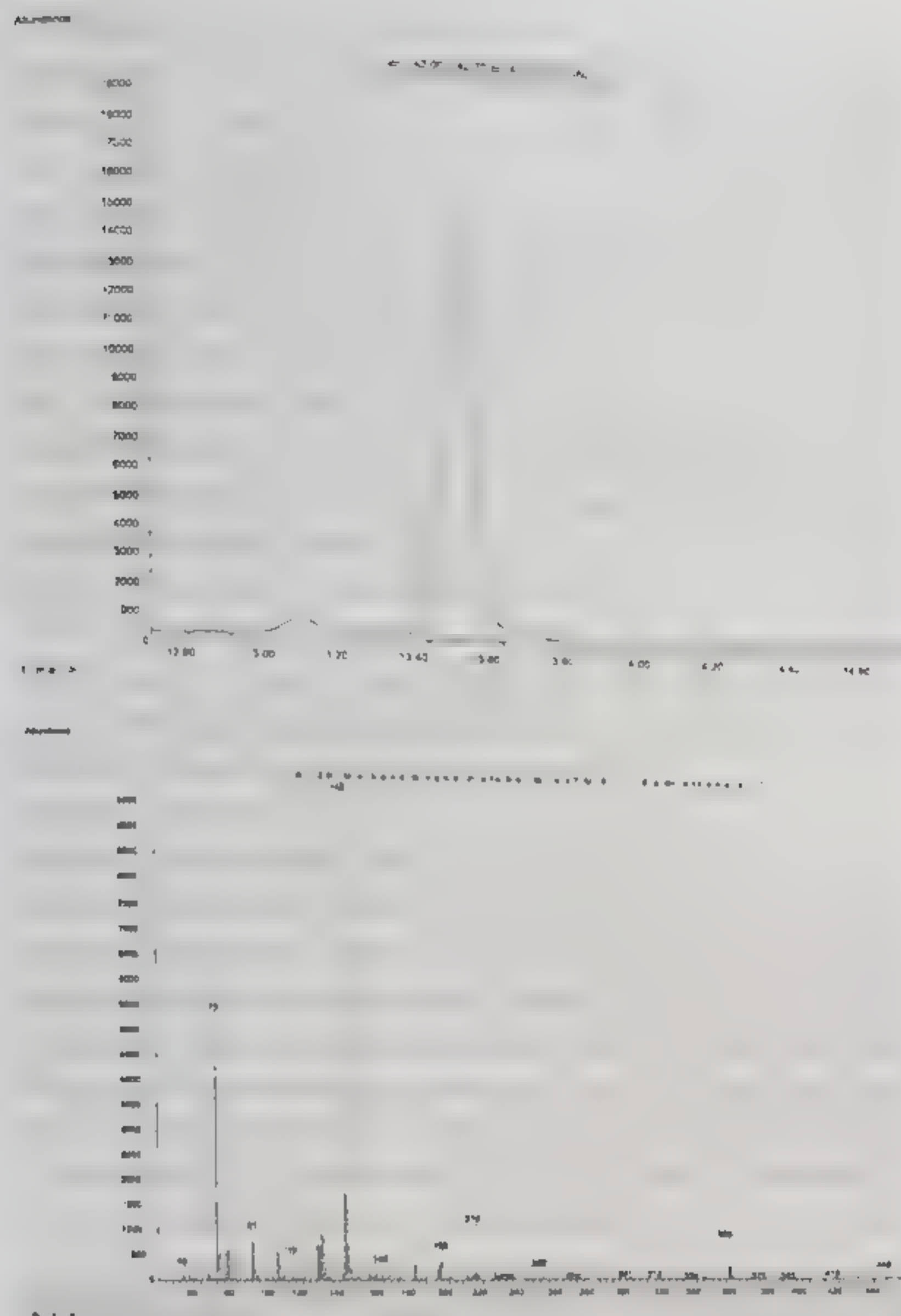
Однако в связи с учетом индивидуальных особенностей и технических сложностей определения появились первые ложноположительные результаты измерения уровня тестостерона, что было просто неприемлемо. В Норвегии, а потом в Австралии, были обнаружены индивидуумы, у которых отношение Т/Е стабильно удерживалось на уровне 7,0. За ними наблюдали достаточно долго, но величина отношения Т/Е оставалась неизменной. Последующие исследования в Швеции показали, что вероятность такого явления достаточно высока и в популяции встречается у одного индивидуума из 2000—3000. Таким образом, среднестатистическая антидопинговая лаборатория могла в год давать один или два ложноположительных результата.

Отметим, что в СССР также были такие спортсмены с высоким естественным Т/Е, один из которых — талантливый прыгун в длину, показывавший стабильные результаты за 8 м дальше планки, другой — известный фехтовальщик. Они были совершенно несправедливо дисквалифицированы в конце восьмидесятых годов.

Поэтому для полной уверенности в правильности (и справедливости!) положительного тестирования на допинг необходим был дополнительный метод. Финские ученые еще в 1970-е годы, наблюдая бодибилдеров, постоянно употреблявших анаболические стероиды, отметили, что у них изменяется стероидный профиль: уменьшается концентрация естественных андрогенных стероидов, искажаются соотношения между андрогенными и остальными стероидами. На хроматограмме, где стероиды представлены в виде характерной последовательности пиков различной интенсивности, это искажение профиля бросается в глаза (рис. 3.5). Количественный подсчет соотношений не составляет труда, и именно изучение стероидного профиля спортсменов является тем источником дополнительной информации, подтверждающей применение тестостерона и других сильных анаболиков (см. рис. 3.5).

Следует, однако, отметить, что такие методики определения на тестостерон применимы только для мужчин, поскольку разброс и циклические колебания соотношений гормонов в стероидном профиле женщин не позволяют задать статистически достоверные границы между нормой и отклонением от нее.





**РИСУНОК 3.5** — Хроматограмма и масс-спектр по выделенным ионам метаболита метандростенолона

Сложно и с учетом стероидного профиля дифференцировать 5- $\alpha$ -дигидротестостерон от тестостерона. В Хиросиме в 1994 г. на основании изменения соотношений андростандиолов в стероидном профиле было показано, что все китайские легкоатлеты и пловцы употребляли дигидротестостерон — самый мощный по анаболическому действию метаболит тестостерона. Поэтому методы исследования наличия у атлетов запрещенных стероидов с течением времени все более усложняются и делаются более чувствительными. К сожалению, проблему полного запрета приема андрогенных стероидов осложняет тот факт, что тестостерон, в отличие от большинства анаболических стероидов, избежал включения в Список сильнодействующих веществ, составленный Постоянно действующим комитетом по контролю наркотиков, так что его хранение и транспортировка не подпадают под действие репрессивных механизмов. И, наконец, крупнейшие, но одновременно не совсем легальные, производители

тестостерона постепенно переходят на использование сырья естественного происхождения, что существенно затрудняет применение методов измерения изотопного соотношения при выявлении допинговых нарушений

Использование атлетами анаболических стероидов в качестве допинга строго запрещено МОК, национальными и международными спортивными федерациями. Факт идентификации анаболических стероидов и их главных метаболитов в моче спортсменов рассматривается как серьезное нарушение. Поэтому ответственность аналитической лаборатории, выполняющей подобные анализы, весьма высока. Это означает, что анализ должен иметь абсолютную достоверность, быть подтвержденным и не вызывающим никаких сомнений методом. Для достоверной идентификации и достижения низких порогов обнаружения анаболических стероидов в столь сложных матрицах, какими являются физиологические жидкости, необходим высокочувствительный и высокоселективный метод. В связи с этим медицинская комиссия МОК обязала лаборатории, аккредитованные ею, выполнять протеомный анализ на допинг либо методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, либо с использованием tandemной масс-спектрометрии (МС/МС), а также ядерно-магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии, оптического флуоресцентного анализа, радиоиммунологической диагностики, иммуоферментного, радиорецепторного анализа и других диагностических методов молекулярной биохимии.

### **ДРУГИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ (ПОДКЛАСС S 1.2)**

К подклассу S 1.2 Списка запрещенных веществ и методов (2008) относятся кленбутерол, селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM), тиболон, зеранол, цилпатерол. При этом отмечается, что список веществ этого подкласса не является исчерпывающим.

Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (Selective Androgen Receptor Modulators, SARM) — относительно новая группа физиологически активных веществ, нашедших свое применение в практике спортивной подготовки. Первым, и пока единственным сертифицированным как ДД представителем этой группы веществ является диадрон (*транс*-4-гидрокси-3-метокси-коричная кислота), выпускаемый компанией



МНР (США) под названием SARM-X (одна таблетка SARM-X содержит 200 мг активного вещества, в упаковке 60 таблеток). Если верить данным фирмы-производителя, данный препарат воздействует исключительно на андрогенные рецепторы мышечной ткани и обеспечивает более мощный, чем при употреблении анаболических андрогенных стероидов, анаболический эффект, практически не проявляя при этом побочных эффектов (сравнение действия анаболических стероидов и SARM-X представлено на рис. 3.7).

SARM-X рекомендуют применять спортсменам, специализирующимся в силовых видах спорта, в частности, в бодибилдинге: при массе тела до 70 кг рекомендуется принимать не более одной таблетки в день, а свыше 70 кг — по две, одну таблетку утром и одну вечером. Курс приема не должен превышать 60 дней, затем следует сделать перерыв в приеме.

Вместе с тем научные данные, касающиеся как эффективности, так и безопасности применения SARM-X в спортивной подготовке, в доступной литературе отсутствуют. Очевидно, сам факт включения данного препарата в Список запрещенных веществ и методов делает невозможным проведение соответствующих научных исследований.

Кленбутерол и цилпатерол (зилпатерол) относятся к классу  $\beta_2$ -адреномиметиков, поэтому их фармакология рассмотрена в соответствующем разделе.

Зеранол не является лекарственным препаратом. Это высокоэффективный синтетический анаболик, обладающий эстрогенными свойствами. В силу своих анаболических свойств это вещество нелегально используется в животноводстве для стимуляции роста мышечной массы и повышения усвояемости кормов. По данным исследователей нескольких стран, после однократного введения зеранол обеспечивает в течение 120 дней прирост живой массы бычков на 10 %.

Применение зеранола может причинить существенный риск здоровью человека. Известно, в частности, что, поступая с продуктами животного происхождения в организм человека, зеранол может вызывать клинические признаки гиперэстрогенизма, бесплодие, нарушения в развитии детей и подростков. Существуют также данные о том, что зеранол может стать причиной развития онкологической патологии. Следует отметить, что использование зеранола в животноводстве запрещено в странах Европейского Союза (Директивы Евросоюза 89/662/ЕЕС, 90/425/ЕЕС, 96/22/ЕС, 96/23/ЕС) и в Российской Федерации (Указание



РИСУНОК 3.7 — Сравнение действия анаболических стероидов и SARM-X  
<http://www.maxperformance.com/mhp/myweb.php?hls=1223>



Главного государственного ветеринарного инспектора от 4.10.99 № 12-7-1/900, Правила по организации государственного ветеринарного надзора за содержанием гормональных стимуляторов роста и тиреостатиков в продукции животного происхождения, утвержденные приказом Минсельхозпрода России от 18.08.99 № 604 и другими документами).

**Тиболон** (ливиал); химическая структура (7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-17-гидрокси-7-метил-19-норпрегн-5(10)-ен-20-ин-3-он; в отличие от зеранола, является лекарственным препаратом. Это синтетический стероид, который имеет тканеспецифические гормоноподобные эффекты: эстрогенное действие оказывает на костную ткань, гестагенное — на эндометрий, андрогенное — на печень.

**Фармакокинетика.** Тиболон быстро и полностью всасывается, появляется в крови через 30 мин после перорального приема. Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч после приема. Биотрансформируется с образованием трех фармакологически активных метаболитов: 3- $\alpha$ -ОН-тиболон и 3- $\beta$ -ОН-тиболон обладают преимущественно эстрогенной активностью, дельта-4-изомер тиболона обладает прогестагенной и слабой андрогенной активностью.  $C_{max}$  3- $\alpha$ -ОН- и 3- $\beta$ -ОН-метаболитов достигаются через 1–1,5 ч, период полувыведения составляет около 7 ч, причем метаболиты тиболона не накапливаются. Выводится тиболон главным образом в виде метаболитов, преимущественно с фекалиями, небольшое количество — с мочой. Период полувыведения метаболитов тиболона составляет около 45 ч.

**Фармакологическое действие.** Тиболон стабилизирует гипоталамо-гипофизарную систему в климактерический период, когда функционирование яичников прекращается. Этот центральный эффект проявляется благодаря сочетанию гормональных свойств препарата (эстрогенных, прогестагенных и слабых андрогенных).

Тиболон в суточной дозе 2,5 мг подавляет секрецию гонадотропинов у женщин в постменопаузе и ингибирует овуляцию у фертильных женщин. В этой дозе он не стимулирует эндометрий у женщин в постменопаузе. Лишь у немногих пациенток отмечалась небольшая пролиферация эндометрия, степень которой не возрастала с увеличением сроков приема препарата. Также был отмечен стимулирующий эффект тиболона на слизистую оболочку влагалища. Доказано, что указанная доза препарата предотвращает остеопороз, снижает уровень фосфатов и кальция

в сыворотке крови в постменопаузальный период. Снижает выраженность климактерической вегетативной дисфункции (приливы, повышенное потоотделение, головные боли), улучшает либидо и психоэмоциональное состояние (повышает уровень центральных и периферических опиоидов).

**Показания к применению:** менопауза (естественная и хирургическая), профилактика остеопороза при эстрогенной недостаточности. Тиболон следует принимать внутрь не разжевывая, по 2,5 мг (одна таблетка) один раз в день (в одно и то же время суток). Первой принимается таблетка из верхнего, обведенного в рамку ряда, которая помечена днем, соответствующим дню начала приема, последующие — в направлении, указанном стрелкой. Улучшение достигается в течение нескольких недель, оптимальный курс лечения три месяца и более. В процессе лечения необходим регулярный контроль соответствующих лабораторных показателей у больных с гиперхолестеролемией, нарушением функции почек и сахарным диабетом. Следует иметь в виду, что на фоне приема тиболона возможно снижение уровней общего и свободного тироксина и тироксинсвязывающего глобулина.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, гормонозависимые опухоли (или подозрение на них), влагалищное кровотечение неясной этиологии, тромбофлебит и тромбоэмболия (в том числе, в анамнезе), тяжелые нарушения функции печени, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты:** со стороны нервной системы и органов чувств — головная боль или мигрень, головокружение, депрессия. Прочие: кровянистые выделения из влагалища, боль в молочных железах или животе, отек голеней, кожный зуд, повышение массы тела, тошнота, сыпь, избыточное оволосение, изменение показателей функции печени, себорейный дерматоз.

**Меры предосторожности:**

- тиболон не предназначен для использования в качестве контрацептива;
- прием дозы выше рекомендованной может вызвать влагалищное кровотечение. При необходимости использовать более высокие дозы рекомендуется дополнительное назначение прогестерона, например, курсами по 10 дней каждые три месяца;
- прием тиболона не рекомендуется начинать до истечения одного года после последней менструации. Если начать прием препарата раньше, могут появиться нерегулярные кровянистые выделения;



- при переходе на прием тиболона после применения другого гормонозаместительного средства рекомендуется сначала вызвать кровотечение отмены путем назначения прогестерона для того, чтобы устранить возможно уже имеющуюся гиперплазию эндометрия;

- во время продолжительного приема стероидов с гормональными свойствами рекомендуется периодически проходить медицинское обследование;

- прием тиболона следует прекратить при появлении признаков тромбоза, изменении лабораторных показателей функции печени или развитии холестатической желтухи.

Следует постоянно наблюдать за состоянием пациенток с любым из следующих состояний:

- нарушение функции почек, эпилепсия или мигрень (или эти заболевания в анамнезе), так как прием стероидов с гормональными свойствами может способствовать задержке жидкости;

- гиперхолестеролемию, так как во время приема тиболона отмечались случаи изменения липидного профиля сыворотки;

- нарушение углеводного обмена, поскольку тиболон может снижать толерантность к глюкозе и увеличивать потребность в инсулине или других антидиабетических препаратах.

Во время приема тиболона может повышаться чувствительность пациенток к антикоагулянтам в связи с повышением фибринолитической активности крови (снижение уровня фибриногена; повышение концентрации антитромбина III, плазминогена и увеличение фибринолитической активности плазмы).

Таким образом, можно констатировать, что к подклассу S 1.2 относятся вещества, различные по химической структуре, механизму действия, безопасности применения, эффективности и доказанности их эффекта в практике спортивной подготовки.

## **ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА (КЛАСС S 2)**

К классу S 2 Списка запрещенных веществ и методов (2009) относятся: эритропоэтин (ЭПО); гормон роста (соматотропин, соматотропный гормон — СТГ), инсулиноподобные факторы роста (включая IGF-1), механические факторы роста; гонадотропины (например, ЛГ, ХГЧ) (запрещены только для мужчин); инсулины; кортикотропины.

Если спортсмен не докажет, что концентрация запрещенного вещества данного класса вызвана физиологическим или патологическим состоянием, то проба будет считаться содержащей какую-либо из запрещенных субстанций, перечисленных в приведенном выше списке, когда концентрация запрещенной субстанции или ее метаболитов, либо маркеров и(или) их соответствующие соотношения в пробе спортсмена, превышают нормы, являющиеся обычными для людей, и вряд ли могут соответствовать обычной эндогенной выработке организмом.

Если в результате применения надежного метода лаборатория сообщает, что запрещенная субстанция имеет экзогенное происхождение, проба будет считаться содержащей запрещенную субстанцию и будет сообщаться о положительном, т. е. неблагоприятном для спортсмена, результате допинг-теста.

**Эритропоэтин** представляет собой гликопротеиновый гормон, точнее цитокин, основной регулятор эритропоэза, который стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга в зависимости от потребления кислорода. До тех пор пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация ЭПО, так же, как и количество циркулирующих эритроцитов, остается постоянной. Выработка ЭПО регулируется на уровне транскрипции его гена, а поскольку единственным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих ЭПО клеток, является гипоксия, ни выработка, ни метаболизм эритропоэтина от его концентрации в плазме не зависят. В организме здорового человека находится примерно  $2,3 \cdot 10^{13}$  эритроцитов, время жизни которых составляет в среднем 120 дней. Следовательно, в организме постоянно должно происходить обновление пула эритроцитов со скоростью примерно 2,3 млн клеток за одну секунду. Система дифференцировки эритроидных клеток должна строго регулироваться для поддержания постоянного уровня циркулирующих эритроцитов при нормальных условиях. Кроме того, эта система должна быть высоко чувствительна к изменению количества кислорода в организме. В настоящее время получено множество данных, свидетельствующих о том, что ключевым фактором, который обеспечивает контроль дифференцировки клеток эритроидного ряда, является циркулирующий в крови ЭПО.

ЭПО — чрезвычайно активный гормон, оказывающий свое действие в организме в пикомолярных концентрациях. Небольшие колебания его



концентрации в крови приводят к существенным изменениям скорости эритропоэза, а нормальный диапазон его концентраций колеблется от до 4 до 26 МЕ·л<sup>-1</sup>. Поэтому пока концентрация гемоглобина не станет ниже 105 г·л<sup>-1</sup>, концентрация ЭПО не выходит за указанный диапазон и выявить ее повышение невозможно (если только не знать ее исходные значения). Эритроцитоз приводит к подавлению выработки ЭПО по механизму отрицательной обратной связи. Это обусловлено не только повышением доставки кислорода к тканям из-за увеличения числа циркулирующих эритроцитов, но и увеличением вязкости крови. Для спортсмена это означает снижение продукции собственного гормона при введении экзогенного и нарушение механизмов регуляции выработки эритроцитов. Поэтому используя ЭПО в качестве допинга спортсмену следует задуматься о дальнейшей судьбе продукции эритроцитов в своем организме.

Долгое время вопрос о клетках, в норме продуцирующих ЭПО, оставался открытым. Это было связано прежде всего с отсутствием прямых методов идентификации клеток, синтезирующих гормон. Идентификацию клеток проводили косвенными методами, включая способность тех или иных культур тканей синтезировать продукт *in vitro*. Считалось, что основными кандидатами на роль ЭПО-продуцирующих клеток являются клубочковые клетки, а также клетки проксимальной части канальцев. Клонирование гена ЭПО, а также разработка методов гибридизации *in situ*, позволяющая идентифицировать непосредственно те клетки, в которых происходит экспрессия тех или иных генов, изменило представления о природе клеток, синтезирующих ЭПО. Методом гибридизации *in situ* было показано, что клетки, в которых синтезируется мРНК ЭПО, не являются гломерулярными или тубулярными. По-видимому, основным местом синтеза ЭПО в почках являются интерстициальные клетки или капиллярные эндотелиальные клетки. Как уже отмечалось, главным фактором, регулирующим продукцию ЭПО, является гипоксия. В условиях гипоксии количество циркулирующего в плазме ЭПО возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5—30 ЕД·мл<sup>-1</sup>. В многочисленных экспериментах с изолированной почкой показано, что она содержит сенсоры, реагирующие на изменения концентрации кислорода.

Еще J. Schuster и сотрудники в 1987 г. исследовали кинетику продукции ЭПО в ответ на гипоксию. Было показано, что примерно через 1 ч после

установления гипоксии количество мРНК ЭПО в почке возрастает, и мРНК продолжает накапливаться в течение 4 ч. При снятии гипоксии уровень мРНК ЭПО быстро снижается. Изменения количества плазменного и почечного ЭПО, выявляемые с помощью эритропоэтин-специфических антител, происходят строго параллельно с изменением количества мРНК с соответствующим лаг-периодом. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что при гипоксии стимулируется *de novo* продукция ЭПО.

В лаборатории S. Konry в 1989 г. исследовали процесс индукции синтеза ЭПО с помощью метода гибридизации *in situ* на тканевых срезах коркового вещества почки. Было обнаружено, что в условиях анемии продукция ЭПО значительно возрастает, хотя интенсивность гибридизации с мРНК ЭПО в индивидуальных клетках остается без изменений. Показано, что усиление продукции ЭПО связано с увеличением числа клеток, синтезирующих гормон. По мере восстановления нормального гематокрита количество эритропоэтин-синтезирующих клеток быстро уменьшается, причем кинетика изменения коррелирует с кинетикой снижения количества мРНК ЭПО и циркулирующего гормона. Данные гистологического анализа свидетельствуют о том, что ЭПО синтезируется интерстициальными клетками корковой части почки.

Показано, что от 5 до 15 % плазменного ЭПО у взрослых имеет внепочечное происхождение. И если у эмбрионов основное место синтеза ЭПО — печень, то во взрослом организме печень также является основным органом, продуцирующим ЭПО, но внепочечный. Этот вывод был подтвержден в недавних экспериментах по выявлению мРНК ЭПО в различных органах. По-видимому, изменение основного места синтеза ЭПО в течение онтогенеза является генетически детерминированным событием.

Синтез ЭПО в организме опосредован значительным количеством биохимических кофакторов и стимуляторов. Предполагается, что гипоксия приводит к снижению уровня кислорода в специфических сенсорных клетках почки, что вызывает усиление продукции простагландинов в клубочковых клетках. Показано, что простагландины играют важную роль в стимуляции продукции ЭПО. Ингибиторы синтеза простагландинов оказывают подавляющий эффект на продукцию ЭПО при гипоксии. Основной вклад в биосинтез простагландинов при гипоксии вносит, по-видимому, циклооксигеназная система. При гипоксии



(а также при введении ионов кобальта) происходит высвобождение нейтральных протеаз и лизосомных гидролаз в почках, которые, как было показано, также стимулируют продукцию ЭПО. Высвобождение лизосомальных ферментов, по-видимому, ассоциировано с увеличением продукции цГМФ. Показано, что лизосомальные ферменты активируются при участии протеинкиназ, которые, в свою очередь, активируются цАМФ.

При гипоксии наблюдается индукция активности фосфолипазы  $A_2$ , что приводит к возрастанию уровня арахидонатов, которые при участии циклооксигеназы превращаются в эндопероксиды. Отмечено, что гипоксия является оптимальным условием для активности циклооксигеназы. Вероятно, важную роль в этих биохимических событиях играет кальциевая система: ионы кальция стимулируют активность фосфолипазы  $A_2$  и образование простагландина. Простаноиды, в свою очередь, могут индуцировать активность аденилатциклазы и запускать каскад биохимических событий, приводящих к фосфорилированию и активации гидролаз. Какова роль гидролаз и какой цепочка, приводящая в конце концов к усилению синтеза ЭПО, остается пока невыясненным. Стимулирующей биосинтез ЭПО активностью обладают также некоторые гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, тиреоидные гормоны и некоторые стероидные гормоны. Специфическим индуктором продукции ЭПО являются ионы кобальта, механизм действия которых на систему биосинтеза ЭПО пока не ясен. Эта система является привлекательной экспериментальной моделью для изучения индукции биосинтеза ЭПО.

Молекула ЭПО человека, в которой на долю углеводного компонента приходится 40—50 % молекулярной массы (молекулярная масса гликопротеида  $32-36 \cdot 10^3$  а. е. м., а расчетная молекулярная масса белковой части —  $18\,399 \cdot 10^3$  а. е. м.), состоит из 193 остатков аминокислот. Величина изоэлектрической точки ЭПО низкая (рН 3,5—4,0), что обусловлено наличием сиаловых кислот в терминальных положениях углеводных цепочек эритропоэтина. Изоэлектрическая фокусировка плазменного ЭПО в полиакриамидном геле позволяет выявить несколько фракций, идентичных по молекулярной массе, но различающихся по величине их изоэлектрических точек, что свидетельствует о гетерогенности в структуре углеводной части гормона. Отщепление сиаловых кислот при обработке нейраминидазой или при кислотном гидролизе приводит к потере стабильности гормона *in vivo*, но не влияет на его активность *in vitro*. В

четырёх участках к белковой цепи присоединены гликозидные остатки, которые могут представлять различные сахара, поэтому существует несколько разновидностей ЭПО с одинаковой биологической активностью, но несколько отличающиеся по своим физико-химическим свойствам.

В результате анализа аминокислотной последовательности ЭПО человека выявлено три потенциальных сайта N-гликозилирования, которые включают консенсус-последовательность Asn-X-Ser/Thr. В экспериментах по обработке гормона N-гликозидазой, специфически отщепляющей олигосахаридные цепочки, связанные с аспарагиновым остатком N-гликозидной связью, было подтверждено предположение о наличии трех сайтов N-гликозилирования в молекуле ЭПО. В результате экспериментов по обработке гормона O-гликозидазой установлено, что он содержит также олигосахаридные цепочки, связанные с белковой частью посредством O-гликозидных связей.

Ген ЭПО (Gene: [07q21/EPO] erythropoietin) состоит из пяти экзонов и четырех интронов. Ген кодирует белок, состоящий из 193 аминокислотных остатков. Идентифицированы четыре вида РНК, участвующих во взаимодействии с геном ЭПО, причем два вида представлены в экстрактах после введения хлорида кобальта значительно меньшим числом копий, чем в нормальных экстрактах. Эти данные указывают на наличие негативных регуляторных факторов (вероятно, рибонуклеопротеидов), участвующих в регуляции экспрессии гена эритропоэтина. Предположение о негативной регуляции экспрессии гена ЭПО было подтверждено Semenza G. и сотрудниками в 1990 г., которые получили серию трансгенных мышей, несущих кодирующую часть гена ЭПО человека и различные фрагменты 5'-фланкирующей области. Анализ экспрессии гена у различных трансгенов позволил идентифицировать три регуляторных элемента гена эритропоэтина человека:

- позитивный регуляторный элемент, необходимый для индукции экспрессии гена эритропоэтина в печени;
- негативный регуляторный элемент;
- регуляторный элемент, необходимый для индуцибельной экспрессии гена в почках.

Было экспериментально показано, что существуют два участка инициации транскрипции гена ЭПО, несущих множество сайтов инициации. При нормальных условиях инициация транскрипции происходит с ограниченного числа сайтов, расположенных на обоих участках. При индукции анемии или обработке хлоридом кобальта



количество функционирующих сайтов инициации транскрипции на обоих участках возрастает. Во всех случаях получение ЭПО ограничивается трудностями, связанными с выделением и культивированием клеток, нестабильностью продукции гормона и, наконец, низкой концентрацией его в культуральных жидкостях.

Принципиально иной подход к получению больших количеств высокоочищенного ЭПО был связан с применением методов генной и клеточной инженерии. Была сделана попытка создания бактериального продуцента ЭПО. Продуцируемый в *Escherichia coli* белок узнается антителами против ЭПО и имеет молекулярную массу, примерно соответствующую дегликозилированному ЭПО человека. Известно, что бактериальные клетки имеют систему гликозилирования, принципиально отличающуюся от эукариотической. Поэтому получить корректно гликозилированный белок в бактериальных клетках невозможно. В случае ЭПО получение корректно гликозилированного гликопротеина имеет принципиальное значение. Следовательно, создание продуцента гормона на основе бактериальных клеток является нецелесообразным. Эффективный продуцент биологически активного как *in vitro*, так и *in vivo* ЭПО может быть получен только на основе клеток высших животных.

При исследовании свойств рекомбинантного ЭПО было показано, что наличие неполного углеводного компонента (молекулярная масса ЭПО, синтезированного в этой системе равна  $23 \cdot 10^3$  а. е. м.) не влияет на активность гормона *in vitro*, но значительно снижает его активность *in vivo*. В то же время полное отщепление углеводной части с помощью гликозидаз приводит к 80 %-ной потере биологической активности гормона в тесте *in vitro*. Эти данные находятся в противоречии с существующими представлениями о том, что углеводный компонент ЭПО не является строго необходимым для его активности *in vitro*.

В 1989 г. был проведен детальный анализ структуры рекомбинантного ЭПО, полученного с помощью трансфекции клеток из яичника китайского хомячка в геном ЭПО человека. Установлено, что в клетках синтезируются два типа ЭПО (названных би- и тетра-формами), различающихся по степени разветвления N-связанных углеводных цепочек. Би-форма ЭПО, содержащая менее разветвленный углеводный компонент, существенно отличается по биологической активности от нативного эритропоэтина, используемого в качестве стандарта: биологическая активность би-формы

ЭПО *in vivo* в 7 раз ниже, а *in vitro* — в 3 раза выше. Биологическая активность тетра-формы ЭПО очень близка к активности нативного ЭПО. Эти данные указывают на существенную роль структуры углеводного компонента для биологической активности эритропоэтина *in vivo*. По-видимому, более высокая активность *in vitro* тех форм эритропоэтина, которые содержат неполный углеводный компонент, связана с облегчением взаимодействий эритропоэтина с рецепторами. В то же время, по-видимому, именно углеводный компонент обеспечивает стабильность гормона в организме и соответственно высокий уровень биологической активности в тестах *in vivo*.

К середине 1980-х годов, путем внедрения человеческого гена ЭПО (локализованного у человека на седьмой хромосоме в области 11q-12q) в овариальные клетки хомячков, был получен первый рекомбинантный ЭПО. Рекомбинантный  $\beta$ -ЭПО человека, полученный методом генной инженерии (рекормон), идентичен по аминокислотному составу естественному ЭПО человека. Рекормон обеспечивает гибкий и экономичный метод эффективного лечения анемии в сочетании с высоким профилем безопасности и отличной переносимостью. Благодаря использованию рекормона значительно сокращается необходимость в проведении гемотрансфузий, которые на сегодняшний день являются наиболее распространенным методом коррекции анемии. Так, согласно многочисленным исследованиям, использование рекормона позволяет восстанавливать нормальный уровень гемоглобина и исключать необходимость в заместительных гемотрансфузиях у онкологических больных, страдающих анемией. При этом наблюдается значительное улучшение качества жизни этих больных; значительно снижается риск заражения, который существует при коррекции анемии с помощью гемотрансфузий в процессе лечения вирусных инфекционных заболеваний, таких, как ВИЧ и гепатит С. Рекормон выпускается в виде удобного устройства для введения и индикации препарата (шприц-ручка).

Вместе с тем имеются незначительные отличия по составу гликозидных остатков, которые влияют на физико-химические свойства всей молекулы гормона. Так, например, обнаружены определенные отличия в распределении электрического заряда для отдельных типов ЭПО. Препараты ЭПО производятся различными фармацевтическими фирмами в пяти видах:  $\alpha$ ,  $\beta$ , ретард (NESP),  $\delta$  и  $\omega$ .



С 1988 г. используются  $\alpha$ -ЭПО и  $\beta$ -ЭПО. При подкожном введении их биодоступность составляет около 25 %, максимальная концентрация в крови — через 12—18 ч, период полувыведения — до 24 ч (при внутривенном введении — 5—6 ч). ЭПО-ретард (NESP) используется в течение последних нескольких лет, действует дольше, чем другие препараты ЭПО.  $\delta$ -ЭПО на сегодня считается наиболее эффективным и наименее аллергенным, имеет наивысшую степень чистоты. Это связано с тем, что его получают методами генной инженерии в клетках человека (некоторые недобросовестные спортсмены и спортивные врачи считают, что это делает его неопределяемым). На самом деле,  $\delta$ -ЭПО только на 99 % идентичен человеческому.  $\omega$ -ЭПО, который получают из почек хомяков, больше всех других препаратов ЭПО отличается от человеческого, поэтому он наиболее прост для выявления. Продается только в странах Восточной Европы и Южной Америки.

Рекомбинантные биоаналогичные  $\alpha$ -ЭПО различных производителей, даже имеющие положительное заключение Комитета по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам, могут иметь разные свойства, степень чистоты и, главное, обладать различной биологической активностью. Когда были проанализированы препараты ЭПО различных производителей, то в 5 из 12 исследованных продуктов выявились существенные отклонения в силе действия между различными сериями, в трех образцах — неприемлемые уровни бактериальных эндотоксинов.

Другое исследование заключалось в сравнении 11 препаратов ЭПО (полученных от восьми производителей), представленных на рынках вне ЕС и США, по содержанию, силе действия и изоформному составу действующего вещества (ЭПО). Биоактивность *in vitro* колебалась в пределах 71—226 %, при этом показатели 5 образцов не соответствовали спецификациям. Среди отклонений в изоформном составе названы: присутствие одной или более дополнительных кислых и(или) основных изоформ, а также измененное количественное соотношение различных изоформ. Были выявлены также межсерийные отличия; некоторые продукты не соответствовали собственным спецификациям, т. е. производители не обеспечивали адекватного контроля производственных процессов. Количество действующего вещества также не всегда соответствовало заявленному. Такие отклонения от заявленных параметров могут

иметь важное клиническое значение, поскольку могут привести к передозировке или, наоборот, введению более низкой дозы. Приведенные данные со всей ясностью указывают на угрозу использования рекомбинантных ЭПО без медицинских показаний.

В медицинской практике ЭПО применяется для лечения анемий различного генеза, в том числе, у онкологических больных, больных с хронической почечной недостаточностью. Поскольку, как отмечалось выше, в организме эндогенный ЭПО образуется в почках, больные с хронической почечной недостаточностью всегда страдают от анемии. Кроме этого, снижение концентрации ЭПО в плазме крови человека и, соответственно, количества эритроцитов, наблюдается при следующих патологических состояниях и заболеваниях:

- вторичная полицитемия;
- неадекватная стимуляция собственного ЭПО;
- доброкачественные заболевания почек (гидронефроз);
- общая гипоксия тканей;
- нарушение кровоснабжения почек
- снижение концентрации кислорода в окружающей среде;
- хроническое обструкционное заболевание легких;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (сброс крови справа налево);
- аномалии структуры молекулы гемоглобина (серповидно-клеточная анемия);
- воздействие на организм оксидов углерода вследствие курения;
- артериосклероз почечной артерии;
- отторжение трансплантата;
- аневризмы почечных сосудов.

До появления рекомбинантного ЭПО таким больным регулярно проводились гематрансфузии как цельной крови, так и эритроцитарной массы. Однако с 1989 г. необходимость в таких процедурах отпала, поскольку их заменило введение препаратов ЭПО. В ряде случаев анемии другого происхождения также успешно лечатся с помощью рекомбинантного ЭПО. Тот факт, что введение рекомбинантного ЭПО индуцирует дополнительный эритропоэз даже при полностью интактном эндогенном уровне ЭПО, используется аутологичными донорами крови. Как альтернатива переливанию эритроцитарной массы, терапия высокими дозами ЭПО оказывается эффективной антианемической мерой в качестве те-



рапии сопровождения при лечении хронических полиартритов, СПИДа, некоторых опухолей, а также при ряде хирургических вмешательств. До сих пор остается неясным генезис гипертонии как побочного эффекта при терапевтическом использовании рекомбинантного ЭПО. При проведении гемодиализа пациентам препараты ЭПО обычно вводят внутривенно. В ряде случаев этот же препарат может вводиться подкожно.

Увеличение количества эритроцитов под влиянием ЭПО, в свою очередь, приводит к повышению содержания кислорода на единицу объема крови и, соответственно, к увеличению кислородной емкости крови и доставки кислорода к тканям. В конечном итоге повышается выносливость организма. Сходные эффекты достигаются при тренировочных занятиях в условиях среднегорья, когда недостаток кислорода в воздухе вызывает состояние гипоксии, что стимулирует выработку эндогенного ЭПО. Естественно, что по сравнению с использованием рекомбинантного препарата, гипоксическая тренировка является физиологическим механизмом регуляции эритропоэза и улучшения кислородтранспортной функции гемоглобина, что собственно и есть целью применения ЭПО как допинга.

Благодаря действию ЭПО на кислородную емкость и транспорт кислорода в ткани, это вещество вызывает повышение работоспособности в видах спорта с преимущественным проявлением аэробной выносливости. К таким спортивным дисциплинам относятся все виды легкоатлетического бега, начиная от 800 м, а также все виды бега на лыжах и велосипедные гонки. Кроме того, в последнее время в туристических публикациях стали появляться сведения, что ЭПО способен заменить массовое использование анаболических стероидов. Препараты ЭПО применяются в сочетании со станазололом, инсулином и соматотропным гормоном (СТГ).

Препараты ЭПО являются хорошо переносимыми фармакологическими средствами, которые практически не имеют побочных эффектов. Однако передозировка ЭПО и неконтролируемое применение может привести к увеличению вязкости крови и, следовательно, к увеличению риска возникновения нарушений в системе кровообращения, вплоть до тромбозов периферических сосудов и тромбозов легочной артерии, обычно приводящей к летальному исходу. Опасность возникновения указанных побочных эффектов ЭПО возрастает при проведении тренировок в среднегорье, а также при обезвоживании организма.

Вместе с тем существуют данные, что длительное применение препаратов ЭПО может быть опасным для здоровья, а иногда и для жизни. В частности, с применением ЭПО связывают постоянные головные боли у спортсменов, развивающиеся вследствие сгущения крови и нарушения ее циркуляции в головном мозге. Кроме того, может нарушиться обмен железа: повышается потребность организма в нем при наличии относительно небольшого запаса в печени. При введении экзогенного железа оно начинает депонироваться в печени, вследствие чего связанный с избытком железа цирроз печени проявляется через 20—25 лет.

История использования рекомбинантного ЭПО человека (общепринятые в научной литературе аббревиатуры rHuEPO, r-HuEPO, rhu-EPO, rEPO) в спорте началась в 1977 г., когда впервые ЭПО в очищенном виде выделен из мочи человека. Внедрение и борьба с ЭПО в практике спортивной подготовки и соревнований как запрещенного препарата прошло по следующим этапам:

- 1985 г. — клонирован ген ЭПО;
- 1987 г. — в Европе впервые стал доступен рекомбинантный ЭПО;
- 1987—1990 гг. — несколько смертельных случаев среди голландских и бельгийских велосипедистов связывают с использованием ЭПО;
- 1988 г. — Международная федерация лыжного спорта включает ЭПО в список допинговых средств;
- 1989 г. — FDA (Food and Drug Administration — государственный орган США, контролирующий производство и распространение лекарств в стране) разрешает производство рекомбинантного ЭПО;
- 1990 г. — применение ЭПО запрещено МОК;
- 1993—1994 гг. — IAAF, при активном участии профессора М. Донике, внедряет процедуру забора крови на восьми соревнованиях розыгрыша Кубка мира;
- 1997 г. — Международный союз велосипедистов и Международная федерация лыжного спорта утверждают процедуру выборочного тестирования по крови перед началом соревнований, установив предельно допустимые уровни гематокрита и гемоглобина. Хотя превышение установленных показателей не является основанием для дисквалификации, однако проведение этой процедуры направлено на защиту организма спортсмена от возникновения возможных осложнений, связанных с повышенным гемоглобином и гематокритом;



- 1998 г. — разоблачение случаев использования ЭПО на велогонке "Тур де Франс" широко освещается средствами массовой информации;

- 1999 г. — интенсифицированы исследования по разработке надежного метода обнаружения ЭПО к играм Олимпиады в Сиднее.

Поскольку естественный и рекомбинантный ЭПО имеют почти идентичную аминокислотную структуру, рекомбинантный ЭПО чрезвычайно трудно отличить от своего физиологического аналога.

Современный арсенал методов, предназначенных для определения ЭПО, включает прямые и косвенные подходы. Прямой метод основывается на идентификации тех незначительных отличий, которые обнаружены при изучении естественного эндогенного ЭПО и ЭПО, полученного методом генной инженерии. В частности, некоторые исследователи пытались использовать различия в распределении электрического заряда, которые установлены для двух указанных разновидностей молекул ЭПО. На основании этих различий предпринимались попытки разделить два типа молекул с помощью метода капиллярного электрофореза. И хотя принципиально такое разделение возможно, для этого требуются большие объемы мочи (до 1 л, что, по понятным причинам, неприемлемо для практики).

Предпочтение отдается косвенным методам, которые требуют лишь небольших объемов образцов крови или мочи. Примерами косвенного метода обнаружения ЭПО являются следующие:

- отклонения от нормального уровня содержания в биосреде образца. Этот факт означает, что установленное превышение уровня ЭПО должно отличаться от вариаций физиологического или патологического характера. Однако использование данного критерия возможно только в том случае, если диапазон колебаний показателя достаточно узок, по сравнению со значениями, которые обнаруживаются после экзогенного введения препарата. Последнее возможно только при использовании крови в качестве образца для проведения допинг-теста;

- регистрация биохимических показателей, величина которых зависит от концентрации ЭПО. Такой подход может быть основан на измерении содержания в сыворотке растворимого трансферринового рецептора (sTfR), уровень которого возрастает после введения рекомбинантного ЭПО. Однако аналогичные изменения данный показатель претерпевает после тренировок в условиях среднегорья;

- определение в моче продуктов распада фибрина и фибриногена после введения ЭПО

В настоящее время практически невозможна достоверная идентификация случаев экзогенного введения ЭПО в организм. Поэтому для контроля используются изменения физиологических параметров крови, которые обнаруживаются после введения ЭПО. Так, Международный союз велосипедистов использует критерий максимального значения гематокрита (50 % для мужчин). Международная федерация лыжного спорта в качестве такого критерия установила максимально допустимые значения гемоглобина ( $165 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  для женщин и  $18,5 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  для мужчин), а также уровня ретикулоцитов не более 0,2 %. В случае превышения указанных предельных величин, установленных при проведении контрольной процедуры до соревнований, соответствующий спортсмен отстраняется от участия в соревнованиях в целях защиты его здоровья. Однако и гемоглобин, и гематокрит — это показатели, на которые оказывают воздействие многие факторы. В частности, оба этих показателя могут существенно изменяться даже после одного занятия на выносливость среднего объема. Кроме того, эти показатели характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому одно только превышение величины гематокрита более 50 % не может служить доказательством факта злоупотребления ЭПО.

Для улучшения контроля за использованием препаратов ЭПО в качестве допинга WADA ввело модус ведения паспорта крови спортсмена. Паспорт крови — одна из разработок WADA, направленная прежде всего на выявление эритропоэтина и его аналогов. С ее помощью по 30 различным показателям формируется единый компьютерный гематологический профиль каждого спортсмена, для начала — в тех видах спорта, где необходима выносливость. К внедрению и доработке программы паспортизации крови присоединились уже 10 стран, в том числе Швеция, Норвегия, США, Канада и Германия. Российское антидопинговое агентство эту инициативу одобряет, но внедрить ее собирается после окончательной доработки всех медицинских и юридических аспектов.

Для проведения анализов, вносимых в паспорт крови спортсмена, WADA рекомендует использование аппаратуры компании Sysmex (Япония) или дочерней компании ERMA. Эта марка полностью автоматических гематологических анализаторов последнего поколения завоевала максимальный индекс доверия в точности оценки показателей крови.



В период интенсивных тренировочных занятий и профессиональных занятий спортом необходимо постоянно проводить гематологический анализ для определения количества эритроцитов и их параметров (объем, насыщение гемоглобином), уровня гемоглобина и гематокрита. Нельзя допускать, чтобы гематокрит повышался выше 50 % — это приводит к сгущению крови, что, в свою очередь, чревато ухудшением микроциркуляции крови в мышцах и внутренних органах, повышением риска развития тромбозов (склонность к тромбофилии можно оценить по маркеру D-димер). Кроме этого, необходим полный контроль обмена железа (концентрация железа в сыворотке, общая и ненасыщенная железосвязывающая способность, процент насыщения железом, трансферрин, ферритин, С-реактивный белок) и определение уровня фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> в крови. Все эти соединения необходимы для правильного эритропоэза и нельзя допускать их дефицит в период занятий спортом. Кроме указанных выше тестов необходим контроль уровня самого ЭПО.

Кристаллический соматотропин (гормон роста) из гипофизов животных получили Лай и Эванс в 1944 г., а в 1956 г. был выделен человеческий СТГ. В 1957 г. Рабен описал методику экстракции человеческого СТГ и вскоре показал его эффективность в клинике. В употреблении СТГ в 1974 г. был уличен итальянский спринтер П. Меннеа, а впоследствии — и многие другие атлеты.

Гормон роста является, несомненно, в спортивной среде самым «популярным» из пептидных гормонов. Как справедливо заметил несколько лет назад в журнале «Natural Bodybuilding and Fitness» М. Маккормик, если просмотреть хотя бы пять культуристических журналов за один и тот же месяц, то, как минимум, в трех из них обнаружатся статьи, посвященные этому гормону. Тем не менее повышенный интерес к СТГ имеет обратную сторону — значительная часть того, что написано о нем в спортивных журналах, не имеет под собой никакой научной основы.

Человеческий соматотропин — это полипептид с молекулярной массой 22 000 а. е. м., состоящий из 191 аминокислотного остатка. Он синтезируется и депонируется только в гипофизе; у взрослого человека содержание СТГ в гипофизе составляет в среднем 3—5 мг. Интенсивность секреции СТГ зависит от возраста. Она высока в первые три года жизни (выше, чем у взрослых) и достигает максимума в пубертатном возрасте. Ночная секреция СТГ в 3 раза превышает дневную. Следует также

помнить, что любые нарушения сна или ограничения сна в ночное время заметно снижают уровень секреции СТГ.

СТГ способствует росту скелета, росту и дифференциации органов, приросту массы тела (синергично с половыми и тиреоидными гормонами, а также витамином D). Важно понимать, что вырабатываемый вследствие этого гормон роста не оказывает непосредственного воздействия на организм, а лишь стимулирует выброс в кровь инсулиноподобных факторов роста (IGF) и соматомединов, через которые и реализуется действие СТГ. (Проблема состоит в том, что печень способна вырабатывать лишь ограниченное количество этих веществ. И если гормоны вводить инъекциями извне, они лишь побуждают печень к выработке и выбросу этих веществ, не оказывая на организм прямого воздействия.) Действие СТГ включает три компонента:

- создание оптимального уровня субстратов для роста (углеводов, жиров, аминокислот, минеральных веществ и др.);
- стимуляцию синтеза факторов роста;
- прямое действие на ткани, в которых имеются рецепторы СТГ.

Экспериментальные и клинические исследования этих компонентов физиологического действия СТГ проводились в научных центрах многих стран. Тем не менее ни одно из них не касалось эффективности применения гормона роста в спорте (во всяком случае, такие данные в открытой научной литературе отсутствуют). Ниже приводятся основные данные этих исследований:

- наиболее важной функцией экзогенного СТГ является увеличение соматического роста у гипофизарных детей. Он стимулирует рост скелета и мягких тканей и оказывает выраженный метаболический эффект в каждодневном гомеостатическом функционировании;

- СТГ перемещает окислительный метаболизм в сторону использования жирных кислот, экономя гликоген и белок для анаболических процессов и роста;

- общая продукция инсулина за сутки заметно увеличивается при использовании СТГ, а возросший уровень чувствительности к инсулину ферментных систем приводит к стимулированию биосинтеза белка;

- СТГ стимулирует мобилизацию липидов из жировых депо, обеспечивая уменьшение периферийных запасов жира, снижая респираторный коэффициент и увеличивая количество свободных жирных кислот в плазме крови;



- СТГ стимулирует рост хрящей;
- СТГ значительно стимулирует биосинтез белка, но тип белка существенно отличается от того, который синтезируется за счет мышечной работы;

- мышечная гипертрофия, достигаемая с помощью СТГ, представляется главным образом итогом формирования коллагена, а не сократительных протеинов;

- СТГ, возможно, эффективен при катаболических изменениях, вызванных возрастными процессами и изнуряющими болезнями, при прямых и вторичных остеопорозах, а также для ускоренного заживления переломов костей;

- в 1990-х годах и до настоящего времени экспериментальные и клинические исследования подтверждали наличие у препарата СТГ кардиотонического эффекта.

Метаболические эффекты СТГ заключаются в наращивании массы белка, экономии углеводов и стимуляции липолиза (высвобождения жирных кислот из жировых депо и "сжигания" их в качестве преимущественного источника энергии). СТГ увеличивает синтез хондроитинсульфата и коллагена, укрепляет соединительную ткань, сухожилия, кости и хрящи, что, видимо, и является одной из главных причин выраженного увеличения силовых показателей, которое наблюдается у некоторых спортсменов. Некоторые бодибилдеры и пауэрлифтеры убеждены, что таким образом гормон роста защищает их от травм, вероятность которых резко возрастает параллельно росту рабочих весов, сопровождающих прием анаболических стероидов. Кроме того, увеличение костей, хрящей, сухожилий и внутренних органов делает атлета действительно массивным, что сохраняется на долгое время. При применении СТГ уменьшается выделение с мочой натрия, калия, хлора и фосфатов. Активность печеночных ферментов при этом может повышаться. Период циркуляции СТГ в плазме крови равен 40—60 мин, однако метаболические эффекты СТГ сохраняются в течение 24—40 ч.

У 30—40 % пациентов применение СТГ сопровождается образованием антител к нему, однако только у 5 % антитела имеют свойство нейтрализовать терапевтический эффект гормона. На фоне СТГ-терапии может проявиться гипотиреоз, в связи с чем необходимо контролировать уровень тиреоидных гормонов и при необходимости начать их дополнительное введение. Среди побочных эффектов СТГ-терапии можно упомянуть легкую анорексию и головную боль. Следует помнить о потенциальном диабетогенном эффекте.

До середины 1980-х годов существовал только препарат натурального СТГ, который добывался из гипофиза трупов. Когда в 1985 г. прием СТГ стали связывать с чрезвычайно редко встречающейся болезнью Крейтцфельда—Якоба (хронический прогрессирующий энцефалит со смертельным исходом, вероятно, вирусного генеза), которая влекла за собой слабоумие и смерть, изготовители стали снимать препарат с производства. Сегодня уже почти не продают человеческий СТГ для инъекций (исключение — литовский соматотропин); во многих странах был наложен запрет на использование препаратов СТГ, получаемых из гипофизов человека.

Сегодня все препараты СТГ делятся по способу их получения на гомологичные, добываемые из гипофизов трупов; синтетические, имеющие в своем составе на одну аминокислоту (метионин) больше, чем человеческий гормон роста; рекомбинантные, получаемые с помощью генной инженерии. Последние являются наиболее качественными препаратами СТГ.

Препараты СТГ представляют собой светлый порошок, заключенный в стеклянный флакон, к которому прилагается ампула с раствором (как правило, это раствор новокаина). Готовый раствор должен быть введен немедленно либо храниться в холодильнике, но не более 24 ч. Следует хранить в холодильнике и неиспользованный препарат. Хотя биологическая активность соматотропина начинает снижаться лишь спустя четыре недели хранения при комнатной температуре, лучше хранить его при температуре не выше 4 °С.

Несмотря на отсутствие данных об исследованиях возможностей применения СТГ в спортивной практике, опыт культуристов показывает, что инъекции СТГ могут увеличить объемы мышц и уменьшить запасы жира. Однако есть и такие культуристы, кто не получил даже и доли ожидаемого эффекта. К сожалению, отсутствуют достоверные данные о том, каково соотношение лиц, достигших и не достигших желаемого эффекта. В литературе встречаются следующие предположения относительно возможной причины отсутствия результатов:

- дозировка препарата была слишком низкой и(или) он применялся недостаточно долго. Эти проблемы вполне объяснимы, поскольку препараты гормона роста очень дороги;

- тренировка в прохладном зале и(или) проживание в холодном климате подавляет высвобождение СТГ. Возможно, этот фактор снижает эффективность экзогенно вводимого гормона роста;



• прием глюкозы снижает СТГ-реакцию. Это означает, что, если спортсмен тренируется с высоким уровнем глюкозы в крови или делает инъекции гормона роста при гипергликемии, то анаболические эффекты препаратов СТГ могут быть снижены;

• некоторые гормоны подавляют или сводят к нулю желаемые анаболические эффекты СТГ. К ним относятся соматостатин, прогестероны и глюкокортикоиды. То же справедливо и для многих нейротрансмиттеров и их аналогов: фентоламина, изопреналина, атропина и др. Некоторые другие лекарства, например, хлорпромазин, имипрамин, морфин и теофиллин, также подавляют высвобождение гормона роста и, возможно, способны снижать эффективность экзогенного СТГ;

• СТГ применялся самостоятельно, т. е. в виде монотерапии. Дело в том, что при приеме СТГ резко повышается потребность организма в гормонах щитовидной железы, инсулине, кортикостероидах, гонадотропинах, эстрогенах, стероидных гормонах. Поэтому если СТГ принимается в виде монотерапии, то эффект его воздействия существенно снижается. Для того, чтобы организм оказался в оптимальном анаболическом состоянии, необходимы три гормона: СТГ, гормон щитовидной железы  $T_4$  и инсулин. Лишь в этом случае печень способна вырабатывать достаточное количество соматомединов и инсулиноподобных факторов роста. Это анаболическое состояние может быть еще больше усилено приемом препаратов, имеющих ярко выраженные антикатаболические свойства, например, кленбутерола. Правда, те, кто собираются сочетать прием гормона роста с кленбутеролом или эфедрином, должны знать, что эти препараты снижают уровень выработки организмом инсулина и гормона щитовидной железы  $T_4$ . Аналогичное снижение происходит, когда атлет использует жесткую предконкурсную диету;

• вместо настоящего препарата СТГ спортсмену на "черном рынке" продали подделку или некачественный препарат с несоответствующей маркировке активностью. Поэтому, даже если на флаконе написано, что он содержит 4000 МЕ гормона роста, нет никакой гарантии, что их не 3000 или 2000.

Физиологические компоненты, способствующие выбросу этого гормона, в том числе сон, физические упражнения, стресс, высокая температура и гипогликемия, становятся менее эффективными в присутствии факторов, перечисленных выше.

Описанные факторы угнетают выброс СТГ, достигаемый использованием известных либераторов ("высвободителей") гормона роста, которые основаны на комбинации трех аминокислот — аргинина, орнитина и лизина. В частности, аргинин становится бесполезным в присутствии  $\beta$ -эндорфинов, которые выбрасываются в организм во время крайних усилий и боли — двух состояний, которые всегда сопровождают изнуряющую тяжелую тренировку. Отметим, что при приеме гормона роста силовые показатели не улучшаются. При условии, что угнетающие факторы не действуют, он может увеличить мышечные объемы и уменьшить жиротложение.

Существует точка зрения, что средства стимуляции выброса СТГ — наиболее реальная альтернатива его инъекциям. С точки зрения физиологии, стимуляция секреции гормона роста не может иметь той эффективности, о которой говорят сторонники этой теории. Запасы этого гормона в гипофизе ограничены, и скорость его биосинтеза определяется генетическим кодом данного организма. Стимулируя в определенное время выброс гормона роста, мы просто перераспределяем время пиков его концентрации в плазме крови, но никоим образом не увеличиваем его уровень. Более того, это может неблагоприятно сказаться на естественных ритмах секреции гормонов, в том числе гормона роста, и растрате впустую запасов эндогенного СТГ. Чувствительность тканей к секретируемому гормону роста максимальна при пиках его физиологической секреции и минимальна в то время, когда его уровень в плазме крови понижен. Нетрудно сделать вывод о том, что хронобиологические механизмы организма спортсмена будут расстроены.

В среде спортсменов считается, что из массы препаратов, стимулирующих высвобождение эндогенного СТГ, более или менее эффективен симбиотропин (однако научных подтверждений этому нет). Также имеет место отчетливый эргогенный эффект препарата G-фактор российской линии IRONMAN.

Что касается дозировок и длительности курса препаратов СТГ, то на эти вопросы сложно ответить, поскольку никаких серьезных научных исследований на этот счет не проводилось.

Положительные свойства СТГ (по сравнению с другими анаболизирующими агентами) для спортсмена состоят лишь в том, что достигнутые с его помощью сила и объемы мышц, как правило, не убывают после окончания курса. Это связано с увеличением числа мышечных клеток. За счет



этого многим атлетам удается прогрессировать многие месяцы спустя после окончания приема СТГ. Еще одно свойство СТГ состоит в том, что частые его инъекции в одно и то же место могут привести к "выжиганию" в этом месте жировой прослойки и возможному развитию абсцессов мягких тканей.

Среди побочных эффектов препаратов СТГ на первом месте — риск развития сахарного диабета и возможная гипофункция щитовидной железы. Возникающим в редких случаях образованием антител на СТГ можно пренебречь. Что касается усиленного роста отдельных органов и конечностей, то они, если и происходят, то в допубертатный период, либо в послепубертатный, но лишь у людей, которые страдают гипофункцией половых желез (гипогонадизмом). У людей, страдающих эндогенной гиперсекрецией, в послепубертатный период может наступить акромегалия. Кости становятся толще, шире, но не длиннее. Происходит усиленный рост кистей рук и стоп, а также увеличение черт лица из-за разрастания нижней челюсти и носа. Сердечная мышца и почки могут увеличиваться в объеме и массе. Часто это заканчивается наступлением общей слабости, диабетом, заболеваниями сердца и преждевременной смертью.

При использовании препаратов СТГ в спорте также следует учитывать, что изолированное их применение имеет минимальную эффективность, о чем уже было упомянуто выше.

Механизм действия СТГ (в плане увеличения объемов мышечной ткани) заключается в ускорении транспорта аминокислот и включении их в синтез белков на рибосомах; он также вызывает увеличение количества мышечных волокон (гиперплазия). При применении препаратов СТГ усиливается распад жиров, а энергия, образующаяся при этом, используется на анаболические процессы в белковом обмене. Он также значительно усиливает эритропоэз и уменьшает потребность организма в эритропоэзине. При этом, однако, СТГ стимулирует выработку антагониста инсулина — глюкагона — и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Введение СТГ угнетает в организме выработку тиреоидных гормонов, участвующих в основном обмене. В малых дозах они проявляют и анаболическое действие. Значит, атлет вынужден будет затем принимать тироксин или трийодтиронин.

Механизм взаимодействия гормонов в организме сложный и требует постоянного контроля со стороны врача. Кроме биохимических показа-

телей крови, необходимо контролировать гормональный фон (уровни тестостерона, прогестерона, эстрадиола, инсулина, тироксина). Применение данного комплекса часто дает очень сильный эффект, даже при длительном отсутствии применения анаболических стероидов. Гормональная регуляция организма настолько сложна, что вмешательство в нее может принести не только положительные, но и отрицательные последствия. Так, при применении инсулина может возникнуть гипокалиемия, а прием трийодтиронина вызывает угнетение выработки кортизола. Вероятно, это может быть одной из причин высокого травматизма, который наблюдается у спортсменов, применяющих такие комплексы гормонов. Открытие совсем недавно нового гормона — лептина, регулирующего жировой обмен, лишний раз доказывает сложность и неизученность до конца гормональной системы человека. То, что эти препараты практически неуловимы при допинг-тестах, делают их привлекательными в подготовке, особенно при угрозах частого и неожиданного допинг-контроля.

При грамотном и рациональном применении препаратов СТГ отпадает необходимость использования высоких дозировок, и удастся избежать или свести к минимуму побочные эффекты препаратов.

СТГ включен в число допинговых веществ, однако практически не "ловится" на допинг-контроле, что делает его крайне популярным среди соревнующихся на международном уровне атлетов. Впрочем, возможно, скоро СТГ будет вытеснен открытым американскими и австралийскими учеными инсулиноподобным фактором роста, прием которого позволяет организму получать извне большее количество вещества, необходимого для выработки собственных соматомединов и инсулиноподобного фактора роста. Что касается вопроса о том, насколько оправдан либо не оправдан запрет на применение препаратов СТГ в спорте, то, очевидно, ответ на него могли бы дать только научные исследования, которые не могут проводиться в силу самого существования запрета.

Стимулирующее рост действие СТГ на организмы осуществляется опосредованно через соматомедины и факторы роста с инсулиноподобной активностью. В настоящее время различают два фактора роста, зависящих от СТГ, а практическое значение имеет только один — **инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)**, выделенный в чистом виде и получаемый как медицинский препарат. Он представляет собой полипептид, состоящий из 69



(по данным некоторых авторов — 67) аминокислотных остатков. В организме синтезируется главным образом печенью под воздействием гормона роста. Вводимый в организм в высоких дозировках, IGF-1 способен подавлять эндогенную продукцию СТГ. Полипептидная структура этого вещества допускает исключительно парентеральные пути введения, поскольку при пероральном приеме IGF-1 разрушается пищеварительными ферментами (так же, как препараты СТГ и инсулина).

Сегодня в мире насчитывается не более трех фармацевтических компаний, производящих фармакологический препарат IGF-1 для людей. Стоимость трех флаконов этого средства колеблется в пределах сотен долларов США. В мире существуют единицы сильнейших бодибилдеров и других спортсменов, имеющих возможность экспериментировать с этим препаратом. Более того, даже для медицинских целей, а именно для лечения ожоговых больных и выздоравливающих после тяжелых травм и операций, до сих пор не установлено точных дозировок и методик его применения. Мало того, многие фармакологи до сих пор не вырабатывали единого мнения о том, к какому классу лекарственных препаратов отнести IGF-1. Атлеты самого высокого уровня, экспериментирующие с IGF-1, признаются, что чувствуют себя довольно неуверенно, так как не знают ни необходимых дозировок, ни кратности введения, ни сроков применения. IGF-1 имеет следующие биологические свойства:

- стимулирует включение сульфатов в хрящ;
- обладает подавляемой инсулиноподобной активностью;
- стимулирует размножение клеток;
- обладает выраженной анаболической активностью;
- связывается со специфическими транспортными белками;
- обладает выраженными иммуностимулирующими функциями.

Влияние IGF-1 на внутриклеточные процессы осуществляется через мембранные рецепторы, которые обнаружены в печени, почках, легких, скелетных мышцах, адипоцитах и фибробластах. Кроме СТГ, на уровень IGF-1 влияет возраст (его секреция повышается в пубертатный период), питание (секреция понижается при дефиците белков), функциональное состояние паренхиматозных и эндокринных органов (секреция понижается при заболеваниях почек, печени, гипотиреозе, ожирении, недостаточности витамина А, нервном истощении).

Из изложенного выше становится понятно, что фармакологические свойства этого вещества представляют определенный интерес в плане построения мышечной ткани. Исследования Г. Б. Форбса (США) в 1989 г. показали, что IGF-1 способен влиять на клетки-сателлиты, заставляя их делиться с образованием нового ядра — а это не что иное, как гиперплазия, т. е. тот феномен, о котором до сих пор нет единого мнения в кругах спортивных физиологов. Тем не менее если он существует, то данное вещество — действительно чрезвычайно эффективный анаболический агент.

Препараты IGF-1 фармацевтического качества получают методом генной инженерии, поэтому они чрезвычайно дороги, что делает невыгодным их поставку на рынок стран СНГ даже «серыми» дилерами. На российском «черном рынке» спортивной фармакологии появляются различные, правда, пока немногочисленные препараты, содержащие, по заявлениям производителя, «набор факторов роста». Теоретически они не должны быть эффективными хотя бы потому, что принимаются перорально. Однако многие пользователи, принимавшие эти препараты, отмечают выраженный анаболический эффект, особенно в комбинации с анаболическими стероидами и препаратами СТГ. На украинском рынке они пока отсутствуют (во всяком случае, мы не располагаем другой информацией).

Выявлена определенная связь между эндогенной продукцией IGF-1 и характером питания. Так, установлено, что сокращение потребления белка и общего числа суточных калорий снижает, а при голодании и некоторых болезнях вообще прекращает образование этого вещества в организме. Это ведет к активизации катаболических процессов и потере азота мышечной тканью. Значительное снижение уровня эндогенной продукции IGF-1 начинается спустя 24 ч после начала ограничений в диете. Если же в организм поступает больше калорий и белков, чем требуется, эндогенная продукция этого вещества увеличивается. Но выраженное ожирение, в особенности избыточные жировые отложения в области талии, снижают секрецию IGF-1. Ожирение также является фактором повышенного риска коронарных заболеваний.

Особенно чувствителен уровень IGF-1 к колебаниям аминокислотного пула (т. е. к наличию свободных аминокислот в плазме крови). В частности, в одном из исследований было показано, что снижение аминокислотного пула на 20 % ведет к снижению уровня этого вещества на 56 %.



Подобный эффект оказывает на образование IGF-1 и недостаточность некоторых микроэлементов, в частности, дефицит цинка, магния и калия.

Интенсивная тренировка с отягощениями является физиологическим стимулятором продукции IGF-1. Однако состояние перетренированности значительно снижает его биосинтез в организме.

Таким образом, IGF-1 представляет большой интерес с точки зрения его применения в спорте, особенно в силовых видах (интерес этот пока чисто теоретический).

Несмотря на то что IGF-1 еще только "осваивает" спорт, уже исследуются его производные с еще более выраженным анаболическим действием. Есть сообщения, что разрабатывают аналог IGF-1, который в настоящее время имеет название DES-(1-3)-IGF-1. Как ожидается, это будет препарат, в 10 раз превосходящий по анаболическим свойствам традиционный IGF-1. Не исключено, что он поступит в продажу через год-два. Стало известно, что австралийские ученые сумели выделить еще одну разновидность инсулиноподобного фактора, который, как они считают, будет еще более сильнодействующим средством, чем DES-(1-3)-IGF-1.

Этот гормон вырабатывается фетальными тканями плода человека; разрабатывают способы его получения.

К запрещенным препаратам относится и **MGF — механический фактор роста**. Этот гормон вырабатывается организмом при напряженной мышечной работе или повреждении мышц, поскольку он отвечает за их восстановление и поддержание в физиологическом состоянии. При введении MGF в мышцы мышцей было установлено увеличение мышечной массы животных через 2 нед на 20 %. В доступной научной литературе отсутствуют какие-либо данные о влиянии препаратов MGF на показатели физической работоспособности спортсменов.

**Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ; анонимы: А.Р.Л., биогонадил, С-Г, хорагон, хорекс, хоригон, хорион плюс, хорон, коргонджект, фоллютеин, глюкор, гонадотрафон, гонатрафон LH, гоник, гарватропин, HCG лепори, неогонадил бруко, физекс, физекс лео, прэдин, предалон, прегнезин, прегнил, примогонил, профази, профази НР, рохорик, хоримон — ветеринарный инъекционный раствор, хорвлон, продан — ветеринарный инъекционный раствор) — единственный препарат из всего ряда запрещенных препаратов пептидных гормонов, применение которого**

у мужчин в настоящее время можно достоверно установить в допинг-контроле. Этот гормон вырабатывается в период беременности у женщин и способствует продукции эстрадиола и прогестерона. Применение ХГЧ у мужчин повышает в организме синтез тестостерона. Так как ХГЧ у мужчин не синтезируется, его наличие в моче спортсменов говорит об экзогенном поступлении этого гормона в организм.

ХГЧ обладает лютеинизирующими качествами, так как соответствует образующемуся в передней доле гипофиза лютеинизирующему гормону. В первые 6—8 нед беременности ХГЧ делает возможной дальнейшую выработку эстрогенов и гестагенов в желтом теле. В результате начинается выработка этих двух гормонов в самой плаценте. ХГЧ получают из мочи беременных женщин, так как он в неизменном виде поступает из крови в почки и выводится с мочой. Имеющийся в продаже ХГЧ представляет собой сухую субстанцию и предназначен как для женщин, так и для мужчин. Женщинам инъекционный ХГЧ облегчает овуляцию, так как он вступает в действие в момент созревания яйцеклетки и способствует ее выходу. Он способствует выработке эстрогенов и желтого тела.

Основная причина интереса спортсменов к ХГЧ состоит в том, что экзогенный ХГЧ обладает почти такими же качествами, что и лютеинизирующий гормон гипофиза. У мужчин лютеинизирующий гормон стимулирует половые клетки в яичках и усиливает выработку андрогенных гормонов (тестостерон). Поэтому инъекционный ХГЧ используется спортсменами для усиленной выработки тестостерона. ХГЧ применяют чаще всего в комбинации с анаболическими стероидами (в конце либо в середине стероидного цикла). Как уже упоминалось, анаболические стероиды по принципу обратной связи угнетают выработку фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, вследствие чего снижается продукция тестостерона. Поскольку организму в норме необходимо время, чтобы нормализовать процесс выработки тестостерона, для атлета после прекращения приема стероидного препарата наступает очень трудная переходная фаза, которая часто проходит со значительной потерей силы и массы. По мере окончания стероидного курса прием ХГЧ помогает вернуть яички в первоначальное состояние, включая их величину. Временные инъекции ХГЧ во время приема анаболических стероидов могут предотвратить атрофию яичек, так что многие атлеты принимают ХГЧ в середине стеро-



идного цикла в течение 2—3 нед. Замечено, что как раз в это время атлет достигает своих лучших успехов в отношении массы и силы. Объясняется это тем, что, с одной стороны, спортсмен имеет высокий уровень собственного тестостерона вследствие применения ХГЧ, а с другой — наблюдается и высокая концентрация анаболически действующих веществ в крови вследствие применения стероидов.

Большинство атлетов все же принимают ХГЧ в конце стероидного курса, чтобы не “сломаться”, т. е. чтобы обеспечить себе лучший переход к “естественной тренировке”. Хотя ХГЧ очень быстро приводит к значительному повышению уровня эндогенного тестостерона, он, к сожалению, не панацея в борьбе с потерей силы и массы в конце стероидного курса. Как уже часто наблюдалось, спортсмен в этом случае подвержен замедленному “слому”. Это утверждает и американский врач, доктор Мауро Ди Паскуале в своей книге “Употребление наркотиков в любительском спорте” (Pasquale, 1984): “Атлеты употребляют ХГЧ для смягчения негативных явлений, появляющихся при прекращении приема стероидов, принимаемых длительное время. Эти атлеты считают, что употребление ХГЧ поможет им быстрее восстановить выработку тестостерона в яичках и довести ее до нормы. Но это мнение все же ошибочно”. Дело в том, что хотя ХГЧ и стимулирует выработку собственного тестостерона, он не воздействует на дугу “гипоталамус — гипофиз — яички” и не ведет к ее восстановлению. После более или менее продолжительного приема анаболических стероидов гипоталамус и гипофиз все же находятся в подавленном состоянии и продолжают находиться в нем и при приеме ХГЧ, так как выработанный организмом вследствие экзогенного поступления в него ХГЧ тестостерон подавляет эндогенную выработку лютеинизирующего гормона. И как только заканчивается прием ХГЧ, атлет вынужден еще пройти через фазу восстановления. Прием ХГЧ лишь отсрочивает ее.

Многие спортсмены, специализирующиеся в бодибилдинге, к сожалению, все еще считают, что ХГЧ помогает в период подготовки к соревнованиям: делает их мышцы тверже, сжигает подкожную жировую клетчатку, лучше показывая тем самым линии фигуры. Выдержка из книги доктора Р. Керра “Практическое применение анаболических стероидов атлетами” (Kerr, 1982), устраняет любое сомнение. В инструкции по применению ХГЧ четко сказано, что ХГЧ не оказывает никакого влияния на сжигание жира, аппетит, чувство

голода либо распределение жира. В ней также четко указано, что ХГЧ показал себя совершенно бесполезным препаратом при лечении ожирения и даже не ускоряет процесс сжигания жира при малокалорийной диете.

При приеме препаратов ХГЧ могут возникнуть те же побочные явления, что и при приеме тестостерона. При повышенной выработке тестостерона повышается и уровень эстрогенов, результатом чего может стать гинекомастия (рост молочных желез). У мужчин наблюдается заметный рост груди. Некоторые спортсмены поэтому комбинируют ХГЧ с антиэстрогенами. Атлеты говорят также и о более частом возникновении эрекции и о повышенном сексуальном интересе. В высоких дозах препарат может стать и причиной утренней сыпи, а также кумуляции в организме воды и минеральных солей. Следует обратить внимание прежде всего на последнее из сказанного, так как избыток воды может привести, в свою очередь, к отечной, мешковатой, водянистой мускулатуре. У очень молодых атлетов ХГЧ, как и анаболические стероиды, может привести к преждевременному завершению роста кости, в результате — маленькому росту. Одно из побочных явлений, на которое следует обратить внимание атлетам, описывается в книге “Смерть в комнате 2” Б. Тольдмана: “Интересный аспект, который влечет за собой неправильное применение этого препарата, состоит в том, что мужчины, наконец, однажды замечают, что чувствуют себя, словно беременные, так как начинают страдать полнотой, рвотой, утренней дурнотой, т. е. всеми симптомами, которые обычно радуют женщин...” (цит. по Остапенко, Клецов, 2002).

Препараты ХГЧ широко применялись спортсменами бывшей ГДР с ее централизованно управляемой допинговой практикой, что подробно описывает Б. Берендонк в своей книге “Допинг” (Berendonk, 1992).

К применению гонадотропинов и гонадотропин-рилизинг-факторов в качестве средств, повышающих в организме уровень тестостерона, специалисты относятся крайне отрицательно, поскольку препараты этой группы в медицине используются либо в качестве диагностических средств, либо для лечения некоторых форм бесплодия. Никакого “нормализующего” эффекта на функциональное состояние нейроэндокринной системы, как видно из всего указанного выше, они не оказывают, а только продлевают “агонию”, временно отодвигая, но и углубляя “постстероидную” яму. Кроме того, избыточная стимуляция



гипоталамо-гипофизарной и тестикулярной системы чревата крайне опасными побочными явлениями, вплоть до развития онкопатологии.

К сожалению, отсутствие научной информации (в доступной для тренера и спортсмена форме) о действии этих препаратов на организм спортсмена способствует распространению "откровений" наподобие следующих (найденно нами в сети Internet, цитируем дословно): "После проведенного курса анаболических стероидов, или гормонов роста с инсулином и препаратами щитовидной железы, крайне важно правильно провести восстановление гормонального фона организма. Почти во всех доступных материалах на эту тему рекомендуется сразу провести курс гонадотропина. Но на основании чего делаются такие рекомендации? Да просто из привычной практики. Я тоже практик и тоже имею результаты наблюдений за спортсменами как во время курсов различными препаратами, так и после них. Простых рецептов здесь быть не может, да и не должно, слишком важна эта работа, как для здоровья спортсмена, так и для дальнейшей его спортивной карьеры! Начинать необходимо с обязательного обследования гормональной системы... Конечно, нужно правильно оценить свое состояние на момент отмены курса, а также анамнез, после чего обратится к хорошему врачу, желательно спортивному... Можно будет по-настоящему оценить состояние гормональной системы, а в дальнейшем, наблюдая динамику изменений, даже корректировать свое состояние, а также прием некоторых препаратов...". Комментировать не будем. Обидно только, что существуют, очевидно, врачи, притом "...желательно спортивные...", которые могут посоветовать подобное, и жаль спортсменов, которые таким врачам доверяются.

**Инсулин.** В 1889 г. в экспериментах на животных было установлено, что удаление поджелудочной железы вызывает сахарное мочеизнурение. В 1901 г. В. Л. Соболев экспериментально подтвердил наличие в поджелудочной железе особого вещества и сформулировал принципы получения инсулина. В 1921 г. Ф. Г. Бантинг и Ч. Х. Бест получили из поджелудочной железы вытяжку, устранявшую симптомы сахарного диабета. В 1925 г. из поджелудочной железы был изолирован кристаллический белок со свойствами инсулярного гормона, и в том же году было начато его промышленное производство для медицинских нужд. На протяжении 1945—1947 гг. была установлена химическая структура и молекулярная масса инсулина. В 1963 г. был осуществлен

синтез этого гормона. За одну единицу действия (ЕД) принимают специфическую активность 0,04082 мг кристаллического инсулина (стандарта). В настоящее время около 4 % населения индустриально развитых стран вынуждены вводить себе инсулин по жизненным показаниям.

Инсулин является белковым гормоном, состоящим из двух полипептидных цепочек А и В, содержащих соответственно 21 и 30 аминокислот, соединенных между собою двумя дисульфидными связями. Молекулярная масса мономера инсулина составляет 5733,5. Синтезируется инсулин  $\beta$ -клетками островкового аппарата поджелудочной железы и, возможно, околоушными слюнными железами. Ступенчатый протеолиз приводит к образованию проинсулина. После формирования дисульфидных мостиков отщепляется связующий пептид, после чего образуется биологически активный инсулин.

Поджелудочная железа здорового человека содержит эквивалент 200 ЕД инсулина. Регуляция секреции инсулина — комплексный процесс, включающий стимуляторы (глюкозу, аминокислоты, свободные жирные кислоты, энтерогормоны и др.), действие которых усиливается ионами кальция, и ингибиторы (соматостатин, простагландины, адреналин и сам инсулин). Кроме того, влияние оказывает вегетативная нервная система: симпатическая — тормозящее, парасимпатическая — стимулирующее. Нормальная секреция инсулина включает две компоненты: базальную, препятствующую гиперкатаболизму натошак, и стимулированную приемом пищи. Освобожденный из поджелудочной железы инсулин циркулирует в крови в свободной и в связанной с белками форме.

Свободный гормон стимулирует усвоение глюкозы как мышечной, так и жировой тканью, а связанный гормон действует специфически лишь на жировую ткань. Инактивация инсулина происходит в печени и в других инсулиночувствительных органах и тканях.

Инсулину принадлежит важная и многогранная роль биокатализатора процессов обмена веществ. Он способствует переходу глюкозы из крови в ткани и ее превращению в печени и скелетных мышцах в гликоген. Инсулин повышает проницаемость биологических мембран для глюкозы, аминокислот, ионов и кислорода и стимулирует их потребление тканями. Под влиянием инсулина усиливаются процессы окислительного фосфорилирования вследствие активирования цикла трикарбоновых кислот и гексокиназной



реакции, которая является первым и ключевым этапом метаболизма глюкозы. В тканях глюкоза содержится преимущественно в интерстициальной жидкости, а глюкогексокиназа — внутри клеток. Повышая проницаемость клеточных мембран, инсулин способствует проникновению глюкозы в цитоплазму клеток, где она подвергается воздействию фермента. Он ингибирует активность глюкозо-6-фосфатазы, которая катализирует гликогенолиз.

Инсулин усиливает анаболические процессы в клетках: увеличивает синтез белков, липидов и нуклеиновых кислот, активирует окисление жирных кислот и влияет на рост организма. Как антикатаболический фактор он тормозит гликогенолиз и препятствует дегидрогенированию свободных жирных кислот и образованию предшественников глюкозы.

При дефиците инсулина или снижении чувствительности тканей к эндогенному гормону организм теряет способность потреблять глюкозу и развивается сахарный диабет. Ведущими симптомами сахарного диабета являются жажда и полиурия (6—10 л в сутки), гипергликемия ( $6,7 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  и выше, определяемая натощак) и глюкозурия (10—12 %), снижение содержания гликогена в печени и мышцах, нарушение обмена белков, неполное окисление жиров с повышением их содержания в крови (липидемия) и метаболический ацидоз (кетонемия). При тяжелом сахарном мочеизнурении возможна диабетическая кома. При низком уровне активного инсулина в крови увеличивается концентрация глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот, т. е. веществ, играющих определенную роль в патогенезе диабетической ангиопатии и атеросклероза.

Исходя из патогенеза и клинической картины, сахарный диабет подразделяется на два типа: тип I — инсулинзависимый и тип II — инсулиннезависимый.

В первый тип включают больных с первичным поражением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящим к снижению синтеза инсулина. Эта форма встречается преимущественно у детей и лиц молодого возраста.

В основе сахарного диабета второго типа лежит снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину вследствие нарушения обменных процессов, а также нарушения нейрогуморальной регуляции секреции островкового аппарата поджелудочной железы. II тип встречается у лиц пожилого и среднего возраста, часто сопровождается ожирением.

Для фармакотерапии сахарного диабета I типа применяют препараты инсулина. При сахарном диабете II типа используют синтетические сахароснижающие препараты, в некоторых случаях их действие дополняют введением инсулина. Инсулин, полученный из поджелудочной железы крупного рогатого скота, свиней и китов, обеспечивает сравнительно непродолжительный лечебный эффект. Добавляя к инсулину стабилизирующий низкомолекулярный белок протамин, а также цинк (0,08 мг на 1 мл препарата), фосфатный или ацетатный буфер либо полимерную основу (низкомолекулярный поливинилпирролидон), получают препараты пролонгированного действия (депо-препараты).

Наиболее кратковременным действием обладает инсулин для инъекций (6 ч), средней продолжительности — суспензия цинк-инсулина (аморфного), а самым продолжительным — созданный на полимерной основе инсулиндекс (30—36 ч).

Основным показанием к применению препаратов инсулина в клинике является сахарный диабет. Дозы инсулина устанавливают индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, состояния больного и содержания сахара в моче (1 ЕД гормона на 2—5 г выделенного с мочой сахара). Инсулины короткого действия применяют для лечения диабетической комы. Препараты депо-инсулина назначают с таким расчетом, чтобы максимальный гипогликемический эффект совпадал по времени с периодом наибольшей глюкозурии и гипергликемии. Эти препараты вводят утром, натощак. Малые дозы инсулина (5—8 ЕД) как анаболического гормона применяют при кахексии, фурункулезе, токсикозе беременных, при язвенной болезни, гепатите и других заболеваниях в сочетании с усиленным белково-углеводным питанием и введением глюкозы. В психиатрической практике инсулин применяют для развития гипогликемического шока при некоторых формах шизофрении.

Применение инсулина в спорте в качестве допинга обусловлено тем, что этот гормон характеризуется мощным анаболическим и антикатаболическим эффектом в отношении белкового, углеводного и жирового обмена. При введении достаточно высокой дозы инсулина в организм извне происходит выраженное снижение содержания глюкозы в крови и включается защитная реакция — усиление выброса СТГ, который способствует подъему уровня сахара в крови. В некоторых случаях уровень СТГ может повышаться



в 5—7 раз. Это приводит к резкому усилению анаболизма. Помимо того, что инсулин сам по себе после инъекции провоцирует выброс СТГ, неопровержимо доказано и то, что он еще и многократно усиливает его действие, так же, как и анаболические стероиды. Становится понятным, почему в последние годы стала так популярна комбинация СТГ—инсулин—анаболические стероиды.

Кроме уровня инсулина, очень большое значение имеет чувствительность тканей к этому веществу. Известно, что простые сахара не должны присутствовать в диете квалифицированного бодибилдера. Это особенно важно, поскольку многие люди имеют проблемы с метаболизмом инсулина, ничего не подозревая об этом. Большинство культуристов не думает об этом, полагая, что поскольку они не больны сахарным диабетом, то для них это не имеет важного значения. В то же время многим из них непонятно, почему они не могут избавиться от самых последних и часто решающих капель подкожного жира. Причиной может быть метаболическое нарушение, известное как “инсулиновая резистентность”, или нечувствительность к инсулину, которое проявляется в том, что организм вырабатывает достаточное количество инсулина в ответ на повышенные уровни глюкозы в крови, но не реагирует должным образом на сам инсулин. Это расстройство стало настолько распространенным, что эксперты из Центра контроля над заболеваниями в Атланте (США) предполагают, что один из каждых четырех американцев является инсулинорезистентным.

Бодибилдеры, которым довелось попасть в эту категорию, имеют большие трудности с достижением рельефности на богатых углеводами и бедных жирами диетах, которые являются почти “законом” для большинства соревнующихся культуристов. Сладкие и содержащие крахмал углеводные пищевые продукты, подобные рису, картофелю и макаронам, обычно вызывают высокую инсулиновую реакцию. Иногда они заставляют высвободиться больше инсулина, чем может утилизировать резистентный к нему человек.

Избыток этого гормона воспринимается организмом как токсический фактор. Чтобы защитить себя, организм преобразовывает избыток углеводных калорий в триацилглицеролы, которые затем запасаются как жир. Это может объяснить, почему богатые углеводами/бедные жиром диеты делают некоторых бодибилдеров “жирными”.

Применение инсулина в практике силового тренинга может быть обоснованным и эффективным только при контроле уровня глюкозы в крови, а также при концентрации в ней С-пептида, не выходящей за рамки физиологических норм. Рациональным и физиологически обоснованным является применение только препаратов короткого действия. Одним из самых безопасных препаратов инсулина является Humulin R производства фирмы “Eli Lilly” (США). Он быстро начинает действовать и имеет самую короткую продолжительность действия. Другие виды инсулина остаются активными в течение более длительного периода времени и могут совершенно неожиданно привести пользователя в состояние гипогликемии.

В культуристических кругах вокруг инсулина продолжают вестись жаркие споры. Нет единого мнения по поводу того, в каких дозировках, с какой кратностью и как долго его следует применять. Поскольку эндогенная секреция инсулина может в значительной степени регулироваться при помощи диеты, упражнений и пищевых добавок, приводим несколько правил, знание которых поможет лучше контролировать уровень инсулина и сахара в крови, что повысит продуктивность тренинга.

В силовых видах спорта применяется несколько методик использования инсулина в качестве анаболического средства. Существуют суперэффективные, но крайне опасные и требующие строгого врачебного контроля способы создания лекарственной гипогликемии с последующим постепенным ее купированием, а также относительно безопасные, но тоже эффективные методики применения малых доз для повышения усвояемости пищевых продуктов, оптимизации синтеза гликогена и внутриклеточного белка. Первая группа методик подразумевает принятие натошак средних и больших, но обязательно индивидуально подобранных доз инсулина короткого действия, вторая группа включает инсулиновые “подколки” в небольших дозах (3—6 ЕД) непосредственно после приема пищи. Несмотря на выраженный положительный эффект инсулина на рост мышечной массы, мы не рекомендуем экспериментировать с дозами более 6 ЕД без строгого врачебного контроля. Индивидуальная реакция на инсулин варьирует в очень широких пределах — от легкой или средней гипогликемии до внезапного начала развития гипогликемической комы, которая может убить спортсмена не через несколько лет, а спустя несколько часов после инъекции.



Поэтому прежде чем атлет начинает использовать инсулин, он должен знать о предупредительных сигналах и признаках гипогликемии. Список признаков, которые могут указывать на начало гипогликемии, следующий: голод, сонливость, замутненное видение, депрессивное настроение, головокружение, потоотделение, сильное сердцебиение, покалывающая боль в руках, ногах, на губах или языке, светобоязнь, неспособность концентрироваться, головная боль, беспокойный сон, беспокойство, бред, раздражительность. Если атлет почувствовал один из этих предупредительных сигналов, он должен немедленно употребить пищу или углеводный напиток, содержащие сахар. Это уменьшит гипогликемию и предотвратит ее негативные последствия. Но в купировании гипогликемии есть небольшой нюанс: для того, чтобы не прекратился выброс соматотропина, нельзя купировать гипогликемию полностью, опытные атлеты умеют так грамотно принимать углеводы, что им удается поддерживать легкую гипогликемию на протяжении всего времени действия препарата, не допуская ее перехода в тяжелую форму. Выраженная гипогликемия — опасное состояние, которое даже может потребовать медицинского вмешательства. Эти признаки включают в себя дезориентировку, приступ, бессознательное состояние. Еще раз предупреждаем: тяжелая гипергликемия может, как было упомянуто выше, привести к летальному исходу.

Инсулин используется спортсменами по-разному. Большинство атлетов применяют инсулин немедленно после тренировки, для того, чтобы дополнительно понизить уровень сахара в крови. Используемые дозировки обычно 1—2 ЕД на 5—10 кг массы тела. Начинающие пользователи должны начать с низкой дозировки и постепенно ее увеличивать: например, сначала принимают 2 ЕД, затем дозировку увеличивают на 2 ЕД на каждой следующей тренировке; постепенно доводят ее до 20—40 ЕД в день. Это позволяет определить оптимальную дозировку. Дозировки инсулина могут значительно отличаться в зависимости от чувствительности атлетов к инсулину и использования ими других препаратов. Атлеты, использующие СТГ и гормон щитовидной железы, должны увеличить дозу инсулина. Препараты инсулина должны вводиться подкожно только с помощью инсулинового шприца. Использование любого другого шприца, кроме инсулинового, недопустимо, так как в этом случае трудно рассчитать правильную дозировку.

Подкожные введения инсулина обычно делают, зажимая сгиб кожи в области брюшной полости. Чтобы ускорить действие инсулина, препарат вводят в бедро или трицепс. Большинство атлетов носят инсулин в сумке, которую оставляют в зале (инсулин должен быть охлажден, и не нагреваться в сумке!). Немедленно после тренировочного занятия атлет вводит инсулин. В пределах следующих 15 мин он должен принять энергетический углеводный напиток или съесть что-то сладкое. Атлет должен потребить, по крайней мере, 10 г углеводов на каждую единицу введенного инсулина. Примерно через час после впрыскивания инсулина, большинство атлетов принимают пищу (богатую белком) или выпивают протеиновый коктейль. Без него уровень глюкозы крови сильно понижается и спортсмен может войти в состояние выраженной гипогликемии. Многие атлеты становятся сонными после впрыскивания инсулина. Это может быть признаком гипогликемии, в таком случае спортсмену необходимо потребить большее количество углеводов и избежать искушения поспать в течение 4 ч, так как инсулин может иметь пиковый результат в течение сна. Ранее упоминавшийся Humulin R обычно остается активным 4 ч с пиком приблизительно через 2 ч после впрыскивания.

Много атлетов предпочитают вводить инсулин за 30 мин до конца тренировки и затем употребляют углеводный напиток немедленно после тренировки. Это использование сделает инсулин более эффективным при обеспечении гликогеном мышц, но это также увеличит опасность гипогликемии. Некоторые атлеты даже вводят несколько единиц перед тренировкой, чтобы улучшить накачку. Эта практика чрезвычайно опасна и применяется только опытными атлетами. Наконец, некоторые атлеты любят вводить инсулин после пробуждения утром. После введения они потребляют углеводный напиток и затем, в течение часа, завтракают. Некоторые атлеты находят это применение инсулина очень выгодным для увеличения массы, в то время как другие отмечают вследствие него тенденцию увеличения количества жира. Использование инсулина не может быть обнаружено во время допинг-теста.

При применении препаратов инсулина следует учесть также возможность проявления следующих побочных реакций:

- тяжелая гипогликемия, признаками которой являются слабость, головокружение, тошнота, холодный пот, тахикардия, тремор, которые часто сопровождаются патологическим страхом смерти;



- гипогликемическая кома;
- аллергические реакции на инсулин (вплоть до анафилактического шока), особенно на плохо очищенные препараты животного происхождения;
- выработка антител к инсулину с развитием инсулинорезистентности (встречается крайне редко);
- местные липоатрофии и инфекционные осложнения после инъекций;
- нарушение аккомодации и инсулиновый отек.

При гипогликемии, возникшей вследствие передозировки инсулина, назначают сахар или сладкий чай, а при тяжелом состоянии (инсулиновый шок) вливают внутривенно 50 мл 40 %-го раствора глюкозы.

При коллапсе вводят под кожу 1 мл 0,1 %-го раствора адреналина гидрохлорида.

Если спортсмен делает все правильно и чутко прислушивается к своим реакциям на этот препарат, то вероятность проявления побочных эффектов весьма невелика. Очень важно делать перерывы в приеме инсулина, чтобы организм не привыкал к экзогенному инсулину и не уменьшал в ответ выработку своего собственного (следует помнить, что постоянные и продолжительные инъекции со временем могут привести к полной или частичной атрофии поджелудочной железы). Чтобы этого ни произошло, прием препарата осуществляется по следующей схеме: 2 мес прием, 3—4 мес перерыв. Такая практика применения препарата практически полностью исключает риск развития неблагоприятных изменений функции, а тем более — структуры поджелудочной железы.

Существуют также вещества, потенцирующие действие инсулина. К ним относятся адаптогены, кислота никотиновая, хрома пиколинат, ванадила сульфат, кислота  $\alpha$ -липоевая, анаболические стероиды. К контринсулярным агентам относятся соматостатин, соматотропин, глюкагон, адреналин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды и отдельные витамины. Все это свидетельствует о том, что нужно продуманно строить фармакологическую поддержку спортсменов. Применение инсулина для реализации поставленных целей может оказаться не таким простым делом. Следует иметь в виду, что неправильное применение инсулина в целях ускорения строительства мышечной массы может вызывать диаметрально противоположный эффект — ускоренное наращивание жировых депозитов (липогенез).

Итак, разнообразные методики манипулирования уровнем инсулина и сахара в крови при грамотном и обоснованном применении являются эффективным средством восстановления и повышения спортивной результативности. При этом самым важным и сложным представляется методически, тактически и физиологически грамотное применение этих средств.

Запрет на их использование, с нашей точки зрения, малообоснован, поскольку в условиях строго врачебного контроля они могут принести определенную пользу. Для этого необходимо провести научные исследования в этом направлении. Вместе с тем при наличии запрета на применение препаратов инсулина в спорте, спортсменам и спортивным врачам следует воздерживаться от его применения.

**Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)** — гормон, образующийся в базофильных клетках передней доли гипофиза. Он стимулирует кору надпочечников, однако, функция коры надпочечников в отсутствие АКТГ прекращается не полностью. Когда стимуляция со стороны гипофиза отсутствует, кора надпочечников сохраняет способность секретировать необходимый для жизни гормон альдостерон, который регулирует содержание натрия и калия в организме. Однако без АКТГ надпочечники вырабатывают недостаточное количество другого жизненно важного гормона, кортизола, и теряют способность усиливать при необходимости его секрецию. Поэтому больные с недостаточностью функции гипофиза становятся очень чувствительны к различного рода нагрузкам и стрессам. Избыточные количества АКТГ, которые могут вырабатываться при опухолях гипофиза, приводят к развитию потенциально смертельного заболевания, так называемого синдрома Кушинга. К характерным его признакам относятся увеличение массы тела, лунообразное лицо, увеличение жировых отложений в верхней части туловища, повышение кровяного давления, мышечная слабость.

Препарат АКТГ — кортикотропин (*синонимы*: Corticotropinum, Acethrophan, АСТН, Acthar, Acton, Actrope, Adrenocorticotrophin, Cibathen, Corticotrophinum, Cortrophin, Exacthin, Hormonum adrenocorticotropinum, Solanthyl) — циклопептид с молекулярной массой 3500 а. е. м., содержащий 39 аминокислот. Его активность определяется биологическим путем и выражается в ЕД.

Для медицинского применения из гипофиза крупного рогатого скота, свиней и овец получают кортикотропин для инъекций (Corticotropinum



рго injectionibus). Выпускается в стеклянных, герметически закрытых флаконах в виде стерильного лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета, легко растворимого в воде. Раствор для инъекций готовят ex tempore растворением порошка (в асептических условиях) в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида.

**Фармакокинетика.** При внутримышечном введении препарат быстро всасывается, действие однократной дозы длится 6—8 ч.

**Фармакодинамика.** Кортикотропин является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Он вызывает усиление биосинтеза и выделение в ток крови кортикостероидных гормонов, главным образом глюкокортикоидов (кортизол, кортизон и др.), а также андрогенов. Одновременно уменьшается содержание в надпочечниках аскорбиновой кислоты и холестерина. Между выделением кортикотропина из передней доли гипофиза и концентрацией гормонов коры надпочечников в крови существует тесная связь. Усиление выделения кортикотропина начинается при падении концентрации кортикостероидов в крови и тормозится, если содержание кортикостероидов повышается до определенного уровня. Лечебное действие кортикотропина сходно с действием глюкокортикостероидов. Он оказывает антиаллергическое и противовоспалительное действие, обладает иммунодепрессивной активностью, вызывает атрофию соединительной ткани, влияет на углеводный, белковый обмен и на другие биохимические процессы.

**Показания к применению.** Ранее кортикотропин широко применяли для лечения ревматизма, инфекционных неспецифических полиартритов, бронхиальной астмы, острого лимфобластного и миелобластного лейкоза, нейродермита, экземы, различных аллергических и других заболеваний. В настоящее время для этих целей обычно применяют глюкокортикоиды, а также нестероидные препараты (противовоспалительные, противогистаминные и антиаллергические препараты и др.). В основном кортикотропин применяют при вторичной гипопункции коры надпочечников, для предупреждения атрофии надпочечников и развития "синдрома отмены" после длительного лечения кортикостероидными препаратами. Вместе с тем кортикотропин продолжает оставаться эффективным средством для лечения указанных заболеваний.

Кортикотропин используют также для исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Вводят кортикотропин обычно в мышцу. При приеме внутрь препарат неэффективен, так как разрушается ферментами ЖКТ. При введении в мышцу он быстро всасывается. Действие однократной дозы при введении в мышцу длится 6—8 ч, поэтому инъекции повторяют 3—4 раза в сутки. В редких случаях для получения быстрого и более сильного эффекта допускается внутривенное капельное введение раствора кортикотропина, для чего препарат разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для лечебных целей в зависимости от тяжести заболевания вводят по 10—20 ЕД кортикотропина 3—4 раза в сутки в течение 2—3 нед. К концу лечения дозу уменьшают до 20—30 ЕД в сутки. При введении детям дозу уменьшают в 2—4 раза в зависимости от возраста. При необходимости курс лечения кортикотропином можно повторить. Для диагностических целей вводят препарат однократно в дозе 20—40 ЕД.

Об эффективности лечения судят по клиническому течению заболевания и динамике содержания кортикостероидов в крови и моче.

Длительное непрерывное применение кортикотропина для лечебных целей нецелесообразно, так как может привести к истощению коры надпочечников.

Спортсмены применяют его для повышения уровня эндогенных кортикостероидов. Интенсивные физические нагрузки являются стрессовыми для организма и нередко приводят к истощению коры надпочечников, которое сопровождается прогрессирующим снижением спортивной (да и не только спортивной) работоспособности. Результатом этого может быть вынужденный уход из спорта спортсменов высокой квалификации, которые могли бы еще много лет выступать, эксплуатируя свою технику, опыт и знания. Применение АКТГ в таком случае помогает восстановить структуру и функцию надпочечников, в результате чего спортсмен снова возвращается в строй.

**Противопоказания к применению:** декомпенсация сердечной деятельности, болезни печени, почек, беременность, сахарный диабет, язвенная болезнь.

При использовании кортикотропина (особенно при длительном введении больших доз) могут возникать побочные явления: тенденция к задержке в организме воды, ионов натрия и хлора с развитием отеков и повышением артериального давления, тахикардия, чрезмерное усиление белкового обмена с отрицательным азотистым балансом,



возбуждение, бессонница и другие нарушения деятельности ЦНС, умеренный гирсутизм, нарушения менструального цикла. Могут наблюдаться задержка рубцевания ран и изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обострение скрытых очагов инфекций; у детей — торможение роста. Возможны явления сахарного диабета, а при имеющемся диабете — усиление гипергликемии и кетоз, а также аллергические реакции, что требует отмены препарата.

Кортикотропин противопоказан при тяжелых формах гипертонической болезни и болезни Иценко—Кушинга, беременности, недостаточности кровообращения III стадии, остром эндокардите, психозах, нефрите, остеопорозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, после недавно перенесенных операций, при сифилисе, активных формах туберкулеза (при отсутствии специфического лечения), при сахарном диабете, аллергических реакциях на кортикотропин в анамнезе.

Таким образом, проанализировав фармакологию отнесенных к допинговым препаратам гормонов, их производных и аналогов, можно констатировать следующее. Все они широко применяются в практике спортивной подготовки, и при этом — в большинстве случаев — практически не определяются при прохождении допинг-контроля. Большинство специалистов по спортивной медицине к применению гонадотропинов и гонадотропин-рилизинг-факторов в качестве средств, повышающих в организме уровень тестостерона, относится отрицательно: никакого “нормализующего” эффекта на функциональное состояние нейроэндокринной системы, как видно из всего указанного выше, они не оказывают, а только продлевают “агонию”, временно отодвигая, но и углубляя “постстероидную” яму. Кроме того, избыточная стимуляция гипоталамо-гипофизарной и тестикулярной системы чревата крайне опасными побочными явлениями, вплоть до развития онкопатологии. Поэтому запрет на их применение в спорте совершенно оправдан.

Что касается препаратов ЭПО, СТГ, IGF-1, инсулина и АКТГ, то из изложенного выше видно, что запрет на их применение в спорте недостаточно научно обоснован: слишком мало научных данных для того, чтобы считать их безусловно вредными для организма тренирующегося спортсмена. Тем не менее поскольку эти препараты запрещены, применять спортсменам их не следует.

## **$\beta_2$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ (КЛАСС S 3)**

Запрещены все  $\beta_2$ -адреномиметики (в Списке запрещенных веществ и методов они определены как  $\beta_2$ -агонисты), включая их D- и L-изомеры. Исключение составляют формотерол, сальбутамол, сальметерол и тербуталин, когда они применяются путем ингаляции; при этом требуется получение разрешения на терапевтическое использование по упрощенной процедуре. Независимо от того, получил ли спортсмен разрешение на терапевтическое использование, концентрация сальбутамола (свободного плюс глюкуронида), превышающая 1000 нг·мл<sup>-1</sup>, будет считаться неблагоприятным результатом анализа, за исключением тех случаев, когда спортсмен сможет доказать, что данный результат является следствием терапевтического использования ингаляций сальбутамола.

Рассматривая фармакологию  $\beta_2$ -адреномиметиков, следует коротко остановиться на всей группе средств, влияющих на адренергическую иннервацию. Симпатические постганглионарные волокна являются адренергическими: их окончания выделяют в качестве медиатора норадреналин и адреналин (катехоламины). Медиаторы возбуждают рецепторы клеток органов и тканей у окончаний адренергических волокон. Эти рецепторы называют адренорецепторами.

Норадреналин образуется в адренергических нервных окончаниях из аминокислоты тирозина (тирозин → диоксифенилаланин (ДОФА) → дофамин → норадреналин) и депонируется в нервных окончаниях в особых образованиях — везикулах. Действие медиаторов кратковременно, так как большая их часть (около 80 %) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват) и захвату везикулами. В цитоплазме (вне везикул) катехоламины частично инактивируются ферментом моноаминоксидазой (МАО). В области постсинаптической мембраны инактивация катехоламинов происходит под влиянием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим веществам, поэтому различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Эти рецепторы имеются в одних и тех же органах, однако в каждом органе преобладают адренорецепторы одного из названных видов.

$\alpha$ -Адренорецепторы подразделяются на  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Возбуждение  $\alpha_1$ -адренорецепторов сопровождается сокращением сосудов, селезенки, семенных пузырьков. Основная роль



$\alpha_2$ -адренорецепторов, по-видимому, заключается в их участии в регуляции освобождения медиаторов симпатической нервной системы из окончаний адренергических нервов.

Установлено также существование двух типов  $\beta$ -адренорецепторов, которые обозначают как  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы.  $\beta_1$ -Адренорецепторы находятся в мышце сердца, а в кровеносных сосудах, бронхах, матке —  $\beta_2$ -адренорецепторы.

Адреномиметические средства, усиливающие проведение импульсов в адренергических синапсах, — это адреномиметики прямого типа действия (стимулируют адренорецепторы) и симпатомиметики, или непрямые адреномиметики (усиливают выделение, тормозят инактивацию медиаторов, блокируют обратный нейрональный захват). Средства, стимулирующие адренергическую иннервацию:

1. Адреномиметические средства прямого типа действия.

1.1.  $\alpha, \beta$ -адреномиметические средства (адреналина гидрохлорид, норадреналина гидротартрат).

1.2.  $\alpha$ -адреномиметические средства (мезатон, нафтизин, ксилومتазолин).

1.2.1. больше  $\alpha_1$ -адреномиметического действия (мезатон).

1.2.2. больше  $\alpha_2$ -адреномиметического действия (нафтизин, ксилومتазолин).

1.3.  $\beta$ -адреномиметические средства (изадрин, сальбутамол, фенотерол).

1.3.1.  $\beta_1, \beta_2$ -адреномиметики (эфедрина гидрохлорид, изадрин, орципреналина сульфат).

1.3.2.  $\beta_1$ -адреномиметики (добутамин).

1.3.3.  $\beta_2$ -адреномиметики (фенотерол, сальбутамол).

2. Симпатомиметики — адреномиметики непрямого действия (эфедрина гидрохлорид).

К  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметикам, как было упомянуто выше, относятся адреналина гидрохлорид и норадреналина гидротартрат.

Адреналина гидрохлорид получают синтетически или из надпочечников убойного скота. По химическому строению и действию соответствует естественному адреналину. Возбуждает все типы адренорецепторов. При назначении внутрь не эффективен. Вводится парентерально. В организме препарат вызывает разнообразные фармакологические эффекты, связанные с медиаторными свойствами адреналина.

Местно адреналин суживает сосуды, расширяет зрачок (блокада *m. sphincter pupillae*), при открытоугольной глаукоме понижает внутриглазное давление. Стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы сердца,

адреналин повышает силу и частоту сердечных сокращений, минутный и ударный объем, увеличивает потребление кислорода, повышается систолическое артериальное давление. Препозная реакция вызывает кратковременную рефлекторную брадикардию с механорецепторов сердца. Часто при введении адреналина снижается общее периферическое сопротивление, что связано с возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов мышц. Среднее артериальное давление вследствие увеличения систолического давления повышается.

Под влиянием адреналина изменяются работа сердца и состояние сосудов. В экспериментах на животных описано четырехфазное изменение артериального давления после введения адреналина.

Первая фаза — повышение АД, которое наступает в результате усиления и учащения сокращений сердца (возбуждение  $\beta$ -адренорецепторов). Прессорный эффект особенно выражен при внутривенном введении адреналина.

Вторая фаза — снижение АД в результате кратковременной рефлекторной брадикардии (вагусная фаза).

Третья фаза — повышение АД, вызванное сужением кровеносных сосудов кожи, слизистых оболочек, внутренних органов (возбуждение  $\alpha$ -адренорецепторов).

Четвертая фаза — снижение АД в результате расширения сосудов сердца, скелетных мышц (возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов).

Прессорное действие адреналина продолжается всего несколько минут, затем давление быстро падает, причем, как правило, ниже исходного уровня.

Сосудосуживающий эффект адреналина используют при добавлении его растворов к растворам местных анестетиков для уменьшения их всасывания и удлинения действия. Адреналин повышает возбудимость и автоматизм сердечной мышцы и облегчает проведение возбуждения по проводящей системе сердца (возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов).

Адреналин понижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшает острое набухание их слизистой (возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов мышц бронхов). При приступах бронхиальной астмы адреналин вводят под кожу. Это обычно приводит к прекращению приступа (действие адреналина при подкожном введении продолжается около 1 ч). Тонус и моторика ЖКТ под влиянием адреналина снижаются (возбуждение  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов), сфинктеры тонизируются, сокращается капсула селезенки, выделяется густая, вязкая слюна.



Адреналин усиливает гликогенолиз (расщепление гликогена) и повышает уровень глюкозы в крови, является антагонистом гормона инсулина. По этой же причине адреналин противопоказан при диабете. Наряду с глюкозой используется иногда как средство срочной терапии при передозировках инсулина.

Образованием аденозинмонофосфата в жировой ткани под влиянием адреналина объясняют второе специфическое действие адреналина на обмен веществ — усиленный липолиз и повышение уровня свободных жирных кислот в крови. Поскольку в процессе липолиза освобождается большое количество энергии, температура тела повышается и на 29—30 % увеличивается потребление кислорода. Развитию гипертермии способствует сужение кожных сосудов.

Применение адреналина в спорте запрещено, однако, согласно классификации WADA, он отнесен к классу S6 Списка запрещенных веществ и методов (стимуляторы). Вместе с тем адреналин, содержащийся в препаратах для местной анестезии или для местного применения, например, назальных и офтальмологических, не запрещен.

**Норадреналина гидротартрат** по сравнению с адреналином обладает более выраженным сосудосуживающим действием, чаще вызывает рефлекторную брадикардию. В полтора раза сильнее адреналина повышает тонус сосудов и артериальное давление. Действие норадреналина на сердечную мышцу менее выражено, чем у адреналина. На гладкую мускулатуру бронхов норадреналин не действует, отсутствует  $\beta_2$ -стимулирующий эффект. Практически не действует на обмен веществ и кишечник. Препарат вводят только внутривенно капельно из-за опасности развития некроза тканей.

Длительность действия адреналина и норадреналина невелика и при внутривенном введении препаратов не превышает нескольких минут.

К  $\alpha$ -адреномиметикам относятся мезатон, нафтизин, ксилометазолин. Основным эффектом этих препаратов является сосудосуживающее действие.

**Мезатон** является стимулятором  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Продолжительность действия его 1,5—2 ч. При нанесении растворов мезатона на воспаленную слизистую оболочку происходит сужение сосудов, экссудация и отек уменьшаются. При резорбтивном действии препарат суживает кровеносные сосуды и повышает артериальное давление. По сравнению с норадреналином и адреналином мезатон повышает артериальное давление менее резко, но более длительно, так как не ме-

таболизируется КОМТ. Препарат не разрушается при пероральном введении.

**Нафтизин** и **ксилометазолин** при местном воздействии вызывают длительное сужение периферических сосудов. Применяют при ринитах, гайморитах, аллергических конъюнктивитах. Не рекомендуется назначать при хроническом насморке (некроз слизистой).

К  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреномиметикам относятся эфедрин гидрохлорид, изадрин и орципреналина сульфат.

**Изадрин** возбуждает  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. В связи с возбуждающим влиянием на  $\alpha_2$ -адренорецепторы бронхов препарат оказывает выраженное бронхолитическое действие, расслабляет также мышцы кишечника. Возбуждая  $\beta_1$ -адренорецепторы, изадрин способствует проведению импульсов по проводящей системе сердца. Применяют изадрин при бронхиальной астме, а также при нарушениях атриовентрикулярной проводимости. Препарат может вызывать тахикардию, аритмию, снижение артериального давления, повышение уровня сахара и свободных жирных кислот в крови.

**Орципреналина сульфат** (алупент) также стимулирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, однако последнее более выражено, поэтому больше расслабляет мышцы бронхов.

**Эфедрин гидрохлорид** — алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры (*Ephedra L.*), сем. эфедровых (*Ephedraceae*), в том числе в эфедре хвощевой (*Ephedra equisetina Bge.*). Является левовращающим изомером. Синтетический препарат представляет собой рацемат и уступает по активности L-эфедрину. По химическому строению и фармакологическим эффектам сходен с адреналином, однако по механизму действия существенно отличается от него. Эфедрин усиливает выделение медиаторов (норадреналина) окончаниями адренергических нервных волокон и лишь в незначительной степени оказывает непосредственное возбуждающее влияние на адренорецепторы: он в основном повышает чувствительность рецепторов к медиатору. Поэтому эфедрин относят к симпатомиметикам — адреномиметикам непрямого действия. Таким образом, активность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон. Эфедрин может угнетать нейрональный захват норадреналина. При истощении запасов медиатора в случае частых введений эфедрина или назначения симпатолитиков действие эфедрина ослабляется (тахифилаксия). Эфедрин угнетает активность



моноаминоксидазы, что тормозит ферментативную инактивацию медиаторов. По силе действия значительно уступает адреналину, но превосходит его по продолжительности (до 1—1,5 ч). В отличие от адреналина эфедрин более стойкое соединение, при приеме внутрь не разрушается желудочным соком, сохраняет свою активность после введения *per os*.

Эфедрин суживает большую часть артериальных сосудов, стимулирует сокращение сердца, расслабляет бронхи, тормозит перистальтику кишечника, вызывает мидриаз, способствует сокращению скелетной мускулатуры, повышает содержание сахара в крови. Эфедрин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, стимулирует ЦНС, в частности жизненно важные центры — дыхательный и сосудодвигательный. В больших дозах вызывает психическое и двигательное возбуждение, эйфорию. Нежелательно применять во второй половине дня (нарушает сон). При частом введении эфедрина возможна тахифилаксия (быстрое привыкание), связанная с временным истощением запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон. В отличие от адреналина эфедрин применяют при миастении, отравлении снотворными и средствами для наркоза, при угнетении ЦНС, при энурезе (делает чутким сон). При применении эфедрина возможны нервное возбуждение, тремор (дрожание) рук, бессонница, сердцебиение, задержка мочи, потеря аппетита, повышение артериального давления. Применение препарата ограничено, так как эфедрин вызывает развитие лекарственной зависимости.

Применение эфедрина в спорте запрещено, однако, согласно классификации WADA, он отнесен к классу S6 Списка запрещенных веществ и методов (стимуляторы). Вместе с тем проба считается положительной лишь в том случае, если содержание эфедрина в моче превышает 10 мкг на 1 мл.

Наконец, к  $\beta_2$ -адреномиметикам относятся сальбутамол, фенотерол, тербуталин, кленбутерол и др. Сальбутамол избирательно возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы. Превосходит изадрин по способности расслаблять бронхиальную мускулатуру, действует более продолжительно. Применяют сальбутамол для купирования или предупреждения приступов бронхиальной астмы. К препаратам, которые преимущественно возбуждают  $\beta_2$ -адренорецепторы и применяются при бронхиальной астме, относятся также фенотерол (беротек), тербуталин (бриханил).

Кленбутерол выпускается в виде сиропа и таблеток, является селективным  $\beta_2$ -адреномиметиком, оказывает бронхолитическое и секретолитическое действие. Возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимулирует аденилатциклазу, повышает концентрацию в клетках цАМФ, который, влияя на систему протеинкиназы, лишает миозин способности соединяться с актином и содействует расслаблению бронхов. Тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов, способствующих бронхоспазму и воспалению бронхов. Уменьшает отек или застой в бронхах, улучшает мукоцилиарный клиренс. В больших дозах вызывает тахикардию, тремор пальцев рук. Начало бронхолитического эффекта после ингаляции — через 10 мин, максимум — через 2—3 ч, продолжительность действия — 12 ч. Показаниями к клиническому применению препарата являются хроническая обструктивная болезнь легких, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма и др.

При применении кленбутерола возможно развитие резистентности и синдрома "рикошета". Следует прекратить прием препарата незадолго до родов, так как кленбутерол обладает токолитическим действием. Нельзя допускать попадания препарата в глаза, особенно при глаукоме.

Не только кленбутерол, но и все остальные  $\beta_2$ -адреномиметики ослабляют сокращения миометрия и в связи с этим применяются в акушерстве для прекращения преждевременной родовой деятельности. Фенотерол в качестве токолитического средства выпускается для применения в акушерской практике под названием партусистен.

Применение кленбутерола и цилпатерола в спорте запрещено, однако, согласно классификации WADA, он отнесен к подклассу S1.2 Списка запрещенных веществ и методов (другие анаболические агенты).

Показания к применению адренергических средств в клинической практике:

- Гипотензия различного происхождения (коллапс, шок, передозировка ганглиоблокаторов, отравления с угнетением сосудодвигательного центра, интоксикации). Наиболее надежный эффект достигается при внутривенном капельном вливании растворов норадреналина, мезатона. Если условий для внутривенного вливания нет (первая помощь на месте происшествия), рекомендуется вводить мезатон внутримышечно с интервалами 40—60 мин. При назначении адреномиметиков периодически (через 5—15 мин) контролируют уровень артериального давления. Адренергические препараты не применяют при



травматическом шоке, вызванном кровопотерей, затянувшимся коллапсе, так как при этих состояниях компенсаторно (рефлекторно) уже имеется спазм сосудов. Последний под действием этих препаратов может усилиться и вызвать ишемию (некроз) в органах.

- Остановка сердца. В этом случае 0,5—0,7 мл ампульного раствора адреналина (лучше развести в 8—10 мл изотонического раствора натрия хлорида) с помощью длинной иглы вводят в полость левого желудочка. Применение кардиостимулирующего эффекта ограничено из-за опасности аритмий.

- При гипогликемической коме (адреналина гидрохлорид).

- Бронхиальная астма. В периоды обострений систематическая терапия может осуществляться сальбутамолом, алупентом. Устранение приступа достигается ингаляцией растворов фенотерола, сальбутамола, орципреналина сульфата, подкожным введением растворов адреналина или назначением фенотерола.

- Воспалительные заболевания слизистых оболочек носа и глаз.

- Для удлинения времени действия и уменьшения токсичности местных анестетиков при проводниковой и терминальной анестезии (адреналин).

- Применяют адренергические препараты также при анафилактическом шоке, аллергическом отеке и других аллергических реакциях.

Побочные эффекты адреномиметиков связаны с их сильным вазоконстрикторным действием и опасным подъемом артериального давления. Это может вызвать перегрузку и истощение сердца, острую сердечную недостаточность с развитием отека легких. У больных атеросклерозом резкий подъем артериального давления может привести к инсульту.

**Применение  $\beta_2$ -адреномиметиков в практике спортивной подготовки.**  $\beta_2$ -Адреномиметики используют в качестве анаболических средств, а также средств, улучшающих проходимость дыхательных путей, и, соответственно, увеличивающих доставку кислорода в ткани.

Как анаболические средства  $\beta_2$ -адреномиметики хотя и менее известны, чем анаболические стероиды, в последнее время получили достаточно широкое распространение в среде спортсменов, которые используют эти вещества для того, чтобы улучшить с их помощью структуру мышц в процессе тренировки. В 1993 г.  $\beta_2$ -адреномиметики (амитерол, бамбутерол, битолтерол, броксатерол,

буфенин, карбутерол, киматерол, кленбутерол, хлорпреналин, колтерол, денопамин, диоксэдрин, диоксифедрин, добутамин, допексамин, доксаминол, этантерол, фенотерол, флеробутерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, имокситерол, изоэтарин, изоксуприн, левизопреналин, мабутерол, мезуприн, метатерол, метоксифенамин, нардетерол, орципреналин, пикуметерол, пирбутерол, преналтерол, прокатерол, протокилол, квинпреналин, репротерол, римитерол, ритодрин, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, третоквинол, тулобутерол, ксамотерол, цилпатерол и другие, но чаще всего используются спортсменами кленбутерол, сальбутамол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, репротерол, толбутерол) были впервые задекларированы как допинговые вещества.

В качестве ингаляционных препаратов используют сальбутамол, фенотерол, тербуталин и сальметерол, а также их сочетания: беродуал, комбивент, интал-плюс, дитэк, серетид и др.; применение этих трех препаратов в ингаляционной форме с целью лечения астматических состояний у спортсменов не запрещено, но их применение должно быть обосновано с медицинской точки зрения и предварительно заявлено в спортивной федерации. Эти препараты усиливают способность мышцы к сокращению и обладают сильным антикатаболическим эффектом. О механизмах анаболического действия этих препаратов известно очень мало. Такие широко известные гормоны, вырабатываемые организмом, как андрогены, гормон роста и инсулин, судя по всему, не имеют никакого отношения к анаболическому эффекту  $\beta_2$ -адреномиметиков. Предполагают, что в механизм действия этих средств вовлечены гормоны щитовидной железы.

Лекарственные препараты этого класса оказывают сильное воздействие на жировые ткани организма, что, возможно, является последствием интенсивной мобилизации жировых запасов, снижения синтеза в жировых тканях и печени, а может быть, это результат и того, и другого. Хорошо известно также, что адреномиметики увеличивают термогенез, что позволяет организму использовать лишние калории для производства тепла, а не накапливать их в виде жировой ткани.

О побочных эффектах этих препаратов тоже известно немного. В качестве основных побочных эффектов отмечают тахикардию, приступы стенокардии, аритмии, т. е. наблюдаются проявления кардиотоксичности. Другие побочные эффекты, включая головные боли, нервное возбужде-



ние, бессонницу и озноб, зависят от дозировки и полностью проходят с прекращением приема этих препаратов. В связи с тем что среди культуристов широко распространено одновременное использование сразу нескольких фармацевтических средств, возможно, некоторые противопоказания и побочные эффекты этих препаратов еще не определены.

Из всех препаратов группы  $\beta_2$ -адреномиметиков наибольшее применение в спортивной практике, особенно в бодибилдинге, нашел кленбутерол. Препарат характеризуется высокой активностью, а также быстрым и полным всасыванием при приеме внутрь. Как уже упоминалось выше, опыты на животных показали, что препараты кленбутерола стимулируют рост обезжиренной мышечной массы. Анаболические свойства этого препарата впервые попали в поле зрения британских спортсменов после успешного его применения для наращивания обезжиренной "мясной" массы у крупного рогатого скота. Английские культуристы сразу же начали экспериментировать с ним, и по миру распространилась информация о новом средстве, способном соперничать с анаболическими стероидами. Несмотря на это, все научные сообщения о применении кленбутерола относятся к сфере мясного животноводства. Никаких специальных исследований по применению кленбутерола в интересах спорта не проводилось. Тем не менее вместе с тестостероном, нандролоном, станазололом и метилтестостероном, кленбутерол входит в "большую пятерку" препаратов, которые все антидопинговые лаборатории должны тестировать с наибольшей точностью.

В сети Интернет мы нашли следующее сообщение о кленбутероле: "Кленбутерол — это очень интересный препарат, на который следует обратить внимание. Это не стероидный гормон, а 2- $\beta$ -симфатикокомметик (Так в оригинале! — *Примеч. наше*). И все же его можно сравнить по действию со стероидами. Подобно комбинации из винстрола длительного действия и оксандролон, он способствует солидному, качественному приросту мышц, который дополняется значительным приливом силы. В первую очередь, кленбутерол обладает сильным антикатаболическим действием, т. е. он снижает процент разрушающегося в мышечных клетках протеина и способствует увеличению мышечной клетки. Поэтому многие атлеты и применяют кленбутерол, особенно в конце стероидного курса, чтобы замедлить возникающую катаболическую фазу и сохранить максимум силы и мышечной массы. Другое ка-

чество кленбутерола в том, что он сжигает жир без диеты с легким подъемом температуры тела, чем заставляет организм использовать жиры в качестве топлива для подобного подогрева. Среди профессионалов кленбутерол очень популярен в период подготовки к соревнованиям. Особенно интенсивное сжигание жира происходит при комбинировании его с препаратом гормона щитовидной железы цитомель. При одновременном приеме анаболических (андрогенных) стероидов кленбутерол вследствие вызванного им повышения температуры тела усиливает действие этих стероидов, так как ускоряет белковый обмен. Дозировка зависит от массы тела и оптимизируется в зависимости от измеряемой температуры тела. Атлеты принимают, как правило, 5—7 таблеток, т. е. 100—140 мкг в день; женщины — 80—100 мкг в день. Важно то, что атлет начинает прием препарата с одной таблетки в первый день и затем повышает количество принимаемых таблеток на одну, пока не достигнет желаемого максимума дозировки. Существуют различные схемы приема препарата, где главной целью являются сжигание жира, соотношение прироста силы и мышечной массы. Продолжительность приема препарата в норме составляет около 8—10 нед. Так как кленбутерол не является гормональным препаратом, он не имеет типичных для анаболических стероидов побочных явлений. Поэтому его предпочитают женщины. Возможными побочными явлениями кленбутерола являются чувство беспокойства, сердцебиение, легкое дрожание пальцев, головные боли, усиленная потливость, сонливость, иногда мышечные спазмы, повышенное давление и тошнота. Интересно, что все эти явления временные и чаще всего исчезают через 8—10 дней, несмотря на продолжение приема препарата. Действующее химическое вещество кленбутеролгидрохлорид повсюду в Европе отпускается только по рецептам. К сожалению, существуют подделки препарата...".

Все сообщения об эффективности кленбутерола носят устный характер, т. е. основаны на личных впечатлениях спортсменов. При этом практически никто из них не применял кленбутерол изолированно — его комбинировали с соматотропином, инсулином, анаболическими стероидами, андрогенами, гормонами щитовидной железы и даже IGF-1. Понятно, что выделить действие конкретного препарата в подобных сочетаниях практически и даже теоретически невозможно. Кроме анаболического, выделяют и липолитический ("жиросжигающий") эффект кленбутерола,



который, вероятно, проявляется за счет стимуляции термогенеза. Как все адреномиметики, этот препарат частично разобщает дыхание и фосфорилирование, создавая относительный дефицит АТФ в организме и рассеивая часть энергии окисления жирных кислот в виде тепла, что вызывает необходимость усиления окислительных процессов в организме.

Продолжительность действия препарата составляет 12 ч, поэтому его принимают 2 раза в сутки. Наиболее распространенная схема приема: по две таблетки 2 раза в день, два дня через два.

Ученые, исследовавшие анаболическую эффективность кленбутерола, связывают ее с накоплением в мышечной ткани некоторых полиаминов. Однако избыточная концентрация полиаминов в тканях способна стимулировать канцерогенез, а также обладает прямым токсическим воздействием на организм. Выяснилось, что эффективные в анаболическом плане дозировки кленбутерола являются летально токсичными для человека. Кроме того, избыточная концентрация полиаминов ведет к увеличению физического объема внутренних органов. Возможно, именно это является одной из причин "вываливания" передней брюшной стенки у некоторых культуристов высокого ранга. Этот же механизм может вызывать патологическую гипертрофию сердечной мышцы с последующим развитием кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Но отдаленные эффекты применения кленбутерола нигде, никогда и никем не изучались.

К побочным эффектам этого препарата относятся тахикардия, экстрасистолия, тремор пальцев рук, чувство беспокойства, головная боль, аллергические реакции, сухость во рту, тошнота, гипотония. Отдельные авторы указывают на возможность развития астматического статуса при значительной передозировке в течение длительного времени, особенно при применении ингаляционных форм. Опросы и наблюдения показали значительный разброс индивидуальной реакции организма спортсменов на применение кленбутерола. Резко выраженные побочные эффекты, случалось, проявлялись даже при приеме одной таблетки в сутки, в то время как у других атлетов никаких побочных эффектов не возникало даже при употреблении шести таблеток.

Кленбутерол противопоказан при гиперчувствительности, тиреотоксикозе, тахикардии, тахикардии, субаортальном стенозе аорты, во время острого периода инфаркта миокарда, а также в первый и последний триместры беременности.

Исходя из изложенного, эффективность  $\beta_2$ -адреномиметиков в качестве анаболических, антикатаболических и жиросжигающих средств находится под большим вопросом. Учитывая высокую вероятность развития побочных эффектов, показания к применению этих препаратов в спортивной практике должны быть очень ограниченными.

Как и в случае с анаболическими стероидами, нельзя четко сказать, что эти вещества при применении в разумных дозах при интенсивных физических нагрузках приносят больше — пользы или вреда? Нужны серьезные научные исследования, которые не проводятся и едва ли будут проводиться до тех пор, пока даже сама постановка этого вопроса будет оставаться запретной темой.

## ГОРМОННЫЕ АНТАГОНИСТЫ И МОДУЛЯТОРЫ (КЛАСС S 4)

Согласно Списку запрещенных веществ и методов (2008) запрещены следующие классы:

- ингибиторы ароматазы, включая анастрозол, летрозол, аминоглютетимид, экземестан, форместан, тестолактон и др.;
- избирательные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMs), включая ралоксифен, тамоксифен, торемифен и др.;
- другие антиэстрогеновые субстанции, включая кломифен, циклофенил, фулвестрант и др.;
- агенты, изменяющие миостатиновые функции, включая ингибиторы миостатина, и др.

Вещества с антиэстрогенной активностью, несмотря на наличие у них целого ряда отрицательных эффектов в отношении здоровья спортсменов, нередко используют в профессиональном спорте с целью торможения преобразования тестостерона в женские половые гормоны (эстрогены), а также для увеличения мышечной массы.

Очень часто применение антиэстрогенов сочетается с приемом анаболических стероидов. Это обусловлено метаболизмом эндогенных и экзогенных анаболических стероидных гормонов в организме. Появление в организме вследствие поступления извне экзогенных стероидов и (или) накопление из-за сниженной функциональной способности печени чрезмерно высоких концентраций эндогенных анаболических стероидных гормонов, прежде всего, тестостерона, приводит к тому, что избыток тестостерона не успевает



полностью метаболизироваться при прохождении физиологического пути. В этом случае часть анаболических стероидных гормонов проходит через обходной путь метаболизма — ароматизацию, при которой тестостерон превращается в эстроген с помощью фермента ароматазы. Именно для торможения преобразования тестостерона, который усиливает синтез белков и способствует тем самым гипертрофии скелетных мышц, а также для снижения содержания в организме эстрогенов и укорочения продолжительности их действия, не добросовестные спортсмены в погоне за результатом могут использовать вещества с антиэстрогенной активностью.

Антиэстрогенные препараты в зависимости от механизмов своего влияния могут быть подразделены на три класса:

- избирательные (селективные) модуляторы рецепторов эстрогена;
- блокаторы ароматазы;
- другие антиэстрогенные субстанции.

Существует и другая классификация антиэстрогенных препаратов (Baum, 2001). Согласно ей, они могут быть разделены также на три основных класса:

- селективные модификаторы эстрогенных рецепторов (SERM);
- “чистые” или стероидные антиэстрогены;
- собственно ингибиторы ароматазы: нестероидные — производные аминоглутетимида (глутетимид, роглетимид) и производные имидазола или триазола (летрозол, анастрозол); стероидные — форместан, экземестан.

С нашей точки зрения, такая классификация не учитывает обратимости и необратимости действия препаратов на эстрогенные рецепторы и недостаточно полно учитывает генерацию препаратов и механизм их действия на рецепторы независимо от стероидной или нестероидной структуры лекарственного средства. Поэтому в дальнейшем описание классов и групп антиэстрогенных веществ будет основываться на первой классификации, которая в литературе распространена гораздо шире и намного более обоснована.

Все представители классов антиэстрогенных веществ являются запрещенными (Список запрещенных веществ и методов, 2008). Прием этих препаратов сопровождается рядом выраженных побочных эффектов, развитием многочисленных патологических состояний и может даже привести к летальному исходу.

### Избирательные (селективные) модуляторы рецепторов эстрогена

Основными представителями избирательных (селективных) модуляторов рецепторов эстрогенов — ИМПЭ, или SERM (англ. Selective Estrogen-Receptor Modulators) — являются тамоксифен (синонимы — тамифен, нолвадекс, нолвадекс-форте, билем, интам, йеноксифен, цемид, валодекс, цитозониум *seu* зитазониум), ралоксифен (Evista®, “Eli Lilly”, Великобритания), торемифен (Фарестон®, “Orion Pharma”, Финляндия), а также более позднее, пока мало исследованные аналоги тамоксифена (идоксифен, кеоксифен, дролоксифен). Все названные препараты класса ИМПЭ являются по своей структуре нестероидными веществами. К стероидным представителям класса ИМПЭ относится фульвестрант (фазлодекс).

Первый из представителей класса ИМПЭ, тамоксифен, был синтезирован группой Colle в 1971 г., и началось активное использование его как блокатора рецепторов эстрогенов. В последнее десятилетие создан высокоселективный “чистый” стероидный блокатор эстроген-рецепторов фульвестрант, который в настоящее время проходит III стадию клинических испытаний.

Наиболее часто используемым в фармакологии лекарственным препаратом класса ИМПЭ является **тамоксифен**, конкурентный ингибитор периферических эстрогеновых рецепторов. В настоящее время точка зрения, свидетельствующая, что тамоксифен не обладает эстрогеноподобным действием, опровергнута, поскольку доказано, что в определенной мере препарат проявляет и эстрогенную активность — соотношение его агонистической и антагонистической активности составляет 45/55.

Тамоксифен является производным трифенилэтилена; химическая структура 1-[*p*-(2-диметиламино)-этокси]-фенил-*транс*-1,2-дифенил-1-бутен, в виде цитрата. Форма выпуска: таблетки по 10, 20, и 40 мг. Тамоксифен хорошо усваивается в желудке; первый пик его концентрации в плазме крови регистрируется через 1–6 ч после введения, а второй — спустя 24–44 ч. Циркулирует препарат в крови довольно долго — максимально до 170 ч.

Выведение тамоксифена носит затяжной и двухфазный характер. Начальный период полувыведения препарата составляет 24–53 ч, а окончательное, в зависимости от дозы, от 3 до 18 сут. Выведение препарата происходит в основном через ЖКТ, причем с калом и желчью выделяется около 85–90 % метаболизированного препарата; незначительная его часть выводится из организма почками.



Тамоксифен выделяется из организма почти исключительно в виде метаболитов. Главные продукты биотрансформации представлены глюкуронидом и другими конъюгатами, а также неопределенными полярными метаболитами. Первичным этапом биотрансформации препарата является гидроксилирование ароматического кольца с образованием моногидроксипроизводного. В эксперименте именно этот промежуточный продукт оказался более активным антиэстрогеном, чем сам тамоксифен. Возможно, в клинических условиях именно этот продукт метаболизации тамоксифена способствует проявлению антиэстрогенного действия.

Более детально фармакокинетика и биотрансформация продуктов препаратов тамоксифенового ряда были изучены у женщин. После приема таблетированного препарата в лечебной дозе  $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  массы тела максимальное содержание его в крови наблюдается в промежутке между 4—7 ч. Период полувыведения при использовании в такой дозе составляет 11 ч; через 2 нед содержание тамоксифена в сыворотке крови соответствует  $0,013 \text{ мкг}$ .

Начальная доза тамоксифена для лечебной практики составляет 20 мг (по одной таблетке 10 мг 2 раза в день), затем дозу повышают до 30 мг, а через 7—10 дней доводят до 40 мг в сутки. Лечение длительное — 2,5—3 мес, а иногда и более — до 5 лет. В течение многих лет лечение тамоксифеном было золотым стандартом терапии у женщин в постменопаузе, больных раком молочной железы, с эстроген-рецептор-позитивным статусом. В последние годы тамоксифен стали шире применять в лечении женщин детородного возраста, хотя некоторыми авторами обоснованность такого назначения вполне обосновано оспаривается (Endocrine..., 2002; Молочная железа..., 2006).

Этот наиболее широко известный среди представителей класса ИМРЭ препарат обладает и самым широким спектром побочных явлений. Хотя, надо заметить, что негативные проявления той или иной выраженности наблюдаются после приема всех без исключения препаратов этого класса. Основные биологические эффекты тамоксифена выявляются в эндокринных органах. Препарат не проявляет ни андрогенного, ни антиандрогенного, ни гестагенного эффекта. У мужчин при приеме в высоких дозах может снижать массу яичек, семенных пузырьков и предстательной железы, что в дальнейшем приводит к бесплодию и импотенции. После многократного приема тамоксифена

наблюдается нарушение функции печени. При этом прирост массы тела в конечном итоге отстает от такового у спортсменов, не принимающих подобного рода препараты. Тамоксифен может вызывать снижение уровня глюкозы и лейкоцитов в крови, главным образом за счет клеток лимфоцитарного ряда, незначительное, но часто дозозависимое уменьшение активности щелочной фосфатазы. Препарат угнетает антиоксидантную функцию печени. При использовании высоких доз вызывает застой желчи (холестаз) и образование желчных камней. Его многократный прием также приводит к гиперплазии лимфоидной ткани селезенки и лимфоузлов, извращая естественную реакцию иммунной системы организма. Негативно влияет тамоксифен и на костную систему, существенно увеличивая риск развития остеопороза и переломов.

Хотя тамоксифен способствует уменьшению содержания холестерина в крови, его положительный эффект на частоту снижения кардиологической патологии не показан. Напротив, имеются наблюдения, свидетельствующие об увеличении частоты развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и тромбоэмболий легочной артерии. У женщин-спортсменок прием тамоксифена в высоких дозах может препятствовать имплантации яйцеклетки в стенку матки. Использование этого антиэстрогена на ранних сроках беременности часто приводит к ее прерыванию путем прекращения роста матки, вызываемого эстрадиолом, и появлению уродств у плода (тератогенный эффект). При длительном применении тамоксифена наблюдается интенсивный рост опухолевых клеток. При этом в 4 (!) раза чаще, чем у лиц, не принимавших данный препарат, регистрируется развитие рака печени и эндометрия, что обусловлено значительным и длительным увеличением уровня стероидных гормонов.

Кроме того, спортсменам следует помнить, что тамоксифен проявляет антиэстрогенную активность лишь в 30—40 % случаев. Это связано с индивидуальными характеристиками состояния рецепторов эстрогенов, определение активности которых является сложной и очень дорогостоящей процедурой. Все сказанное выше свидетельствует о негативности бесконтрольного приема данного препарата.

Лечебный эффект тамоксифена и синтезированного позднее препарата второго поколения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов — **ралоксифена** — выявляется в условиях повышенного уровня эстрадиола на фоне пода-



вления секреции пролактина. Основное действие этих препаратов направлено непосредственно на опухолевую клетку-мишень, в которой антиэстрогены блокируют связывание эстрогенов на их специфических рецепторах. Наряду с прямым действием на клетки опухоли, антиэстрогены класса ИМРЭ приводят к торможению опухолевого роста посредством других механизмов, действуя на гипоталамо-гипофизарную систему и яичники.

Ралоксифен, как и тамоксифен, обычно применяется для лечения распространенного и прогрессирующего рака молочной железы, а также предупреждения метастазирования. Реже используется при химиотерапии рака тела матки и молочной железы у мужчин.

По сравнению с тамоксифеном ралоксифен оказывает менее выраженное влияние на деминерализацию костей, в меньшей степени влияет на изменение толщины эндометрия. Ралоксифен выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, содержащих 60 мг активного вещества; его рекомендуется применять в дозе 60 мг·сут<sup>-1</sup> до или во время приема пищи. Как агонист влияет на нерепродуктивные ткани, а как антагонист — на репродуктивные. Увеличивает концентрацию глобулинов, связывающих гормоны (в том числе половые, а также тироксин, кортикостероиды), с одновременным повышением их суммарного содержания в крови без увеличения уровня свободной фракции. Примерно 60 % препарата быстро всасывается после приема внутрь. До поступления в системный кровоток ралоксифен интенсивно метаболизируется с образованием глюкуронидов. Абсолютная биодоступность составляет лишь 2 %. Время до достижения средней максимальной концентрации в плазме крови и биологическая доступность зависят от взаимопревращений ралоксифена в системном кровотоке и преобразования препарата и его глюкуронидных метаболитов в кишечнике и печени. Метаболизация происходит в основном в печени, поэтому нарушение ее функции является прямым противопоказанием для применения препарата. Ралоксифен широко распределяется в тканях организма, причем объем его распределения от дозы не зависит. Период полувыведения составляет 27,7 ч. Большая часть препарата и его метаболитов экскретируется в течение 5 дней и обнаруживается главным образом в фекалиях, а также в моче (6 %).

Также как и тамоксифен ралоксифен способствует снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, не влияя на содержание хо-

лестерола в ЛПВП. Однако по результатам крупномасштабного плацебо-контролируемого исследования RUTH компании "Eli Lilly", это не уменьшает риск развития ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Длительное применение препарата повышает риск возникновения тромбоэмболических осложнений, особенно в течение первых 4 мес. Прием ралоксифена может сопровождаться приливами, судорогами нижних конечностей, а также появлением периферических отеков. Учитывая вышеизложенное, а также тот факт, что препарат присутствует в Списке запрещенных веществ и методов (2008), применение его в практике спортивной подготовки является опасным для здоровья спортсмена и закономерно приведет к его дисквалификации.

К сожалению, в спорте, в частности бодибилдинге, эти препараты могут применяться атлетами при начинающихся явлениях феминизации и для ее профилактики. В комбинации с провироном (неароматизирующий андроген местеролон) используются для придания мышцам жесткости и рельефности на этапе предконкурсной подготовки, а также для снижения активности эстрогеновых рецепторов в конце стероидного цикла.

С целью уменьшения побочных эффектов тамоксифена и ралоксифена в Финляндии был разработан новый препарат **торемифен** (Фарестон®, "Orion Pharma"), имеющий, согласно экспериментальным и клиническим данным, ряд преимуществ. Во-первых, в результате стабилизации структурной формулы тамоксифена за счет присоединения атома хлора достигается большая устойчивость молекулярной структуры препарата к метаболическим изменениям, в том числе гипероксидации, в организме. Во-вторых, онкогенный и гепатотоксический эффекты торемифена отмечаются гораздо реже. В то же время при длительном применении торемифена зафиксированы случаи развития злокачественных опухолей и их быстрое прогрессирование. У ряда лиц, принимавших препарат, возникает потеря определенных видов чувствительности.

По химической структуре торемифен представляет собой нестероидное производное трифенилэтилена — (Z)-4-хлор-1,2-дифенил-1-[4-[2-(диметиламино)этокси]-фенил]-1бутен, выпускается в виде цитрата. Как и тамоксифен, торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает антиэстрогенный (или эстрогеноподобный) эффект в зависимости от длительности лечения, нозологической формы, пола пациента, органа-мишени и других особенностей. Торемифен



конкурентно связывается с рецепторами к эстрогенам и тормозит эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и репликации клеток. На экспериментальных моделях показано, что эффект от использования препарата в высоких дозах опосредован преимущественно антиэстрогенным действием. Однако нельзя исключить, что и другие механизмы (изменения экспрессии генов, секреция факторов индукции апоптоза, влияние на кинетику клеточного цикла) также могут играть определенную роль в лечебных эффектах препарата. Под влиянием торемифена отмечается умеренно выраженное снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке крови, хотя этот факт не влияет на частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Форма выпуска: таблетки по 20 и 60 мг. Торемифен быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови в среднем достигается через 3 ч (от 2 до 5 ч). Динамика концентрации в плазме крови описывается биекспоненциальной кривой. Период полувыведения в первой фазе (распределения) составляет 4 ч (от 2 до 12) ч. Во второй фазе (элиминации), длительность которой в среднем равняется 5 сут (от 2 до 10 сут), 99,5 % торемифена связывается с белками плазмы крови, главным образом альбуминами. Фармакокинетика препарата при приеме внутрь в дозах 11–680 мг·сут<sup>-1</sup> имеет линейный характер. Равновесная концентрация торемифена при приеме в рекомендуемой дозе (60 мг·сут<sup>-1</sup>) в среднем составляет 0,9 (0,6–1,3) мкг·сут<sup>-1</sup>.

Торемифен активно метаболизируется в организме. Основным его метаболитом является диметилторемифен со средним периодом полувыведения 11 сут (4–20) сут. Более 99,9 % метаболита связывается с белками плазмы крови, в которой определяется еще три менее значимых метаболита, преобладающим из которых является деаминогидрокситоремифен. Из организма препарат выводится в основном в виде метаболитов через ЖКТ, а 10 % — с мочой. Метаболизм торемифена осуществляется с участием цитохром Р-450-зависимого ферментного комплекса путем N-деметилирования.

Побочные эффекты от приема торемифена по сравнению с тамоксифеном менее выражены и продолжительны и опосредованы главным образом гормональным механизмом действия препарата. В клинических исследованиях наиболее частыми побочными эффектами являются приливы (более 20 %), потливость (14), тошнота (8), го-

ловокружение (4), периферические отеки (3 %), а также рвота. Изредка могут возникать повышенная утомляемость, головные боли и боли в спине, увеличение массы тела, бессонница. Появление указанных симптомов, а также возникновение парезов, тремора в конечностях, анорексии, астении является важным для спортивной фармакологии.

При клиническом использовании торемифена в онкологии, а также у спортсменок отмечается аналогичная действию тамоксифена направленность сдвигов содержания гормонов в сыворотке крови, но колебания их выражены в меньшей степени, кроме существенного (в 4 раза) снижения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При приеме торемифена также повышается уровень эстрадиола, но это примерно у 70 % спортсменок, принимавших препарат, сопровождается одновременным повышением содержания прогестерона.

Следует отметить, что отсутствие достоверных изменений содержания исследованных гормонов объясняется большими индивидуальными колебаниями, хотя вполне выразительная динамика относительно пролактина, прогестерона и ФСГ отчетливо прослеживается (табл. 3.8).

Как и другие препараты класса ИМРЭ, торемифен вызывает нарушения функции печени, о чем свидетельствует повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови. В начале приема торемифена возможно развитие гиперкальциемии с нарушением в последующем плотности костной ткани и возникновением остеопороза, хотя эти негативные проявления наблюдаются реже, чем при приеме тамоксифена. Остеопороз, обусловленный применением ингибиторов ароматазы, можно предотвращать и лечить путем перорального и внутривенного использования **бифосфонатов** (клодронат натрия, ксидифон, плеостат, бонефос, аредия, фосамакс, бондронат, ризедронат), которые предотвращают снижение плотности кости на фоне приема селективных блокаторов эстрогеновых рецепторов.

Для оценки механизмов действия и эффективности использования препаратов класса ИМРЭ следует учитывать не только их способность связываться с рецепторами, но и существенное влияние на гормональный гомеостаз спортсмена, что очень часто игнорируется в погоне за результатом. Важно, что эти препараты в клинических условиях используются преимущественно у женщин в период постменопаузы, а так-



ТАБЛИЦА 3.8 — Сравнительный анализ влияния торемифена и тамоксифена на содержание гормонов (Молочная железа..., 2006)

Гормон	Содержание в плазме крови		
	до приема препаратов (I)	через 3 мес (II)	через 6 мес (III)
Торемифен (фарестон) (n=30)			
Эстрадиол, нмоль·л <sup>-1</sup>	0,08 ± 0,01	0,110 ± 0,015	0,208 ± 0,018*
Прогестерон, нмоль·л <sup>-1</sup>	1,20 ± 0,25	2,20 ± 0,19*	1,80 ± 0,41
Пролактин, мкМЕ·мл <sup>-1</sup>	592,0 ± 139,8	430,0 ± 92,0	410,0 ± 81,0
ФСГ, мкМЕ·мл <sup>-1</sup>	65,1 ± 9,7	73,4 ± 1,1	15,6 ± 8,3*
Тамоксифен (n = 30)			
Эстрадиол, нмоль·л <sup>-1</sup>	0,07 ± 0,011	0,12 ± 0,05*	0,21 ± 0,07*
Прогестерон, нмоль·л <sup>-1</sup>	0,81 ± 0,23	0,95 ± 0,28	0,85 ± 0,29
Пролактин, мкМЕ·мл <sup>-1</sup>	498,0 ± 51,0	390,0 ± 48,0	290,0 ± 60,0*
ФСГ, мкМЕ·мл <sup>-1</sup>	68,2 ± 11,2	80,1 ± 1,34	40,3 ± 10,5

\*Достоверно (p < 0,05) по сравнению с данными в колонке I

же у больных раком мужской молочной железы с заведомо измененным гормональным фоном. Поэтому прием антиэстрогенных препаратов класса ИМРЭ женщинами-спортсменками детородного возраста, а также мужчинами, может причинить непоправимый вред организму.

Новый антагонист эстрогенов **фульвестрант (фазлодекс)**, недавно появившийся на фармацевтическом рынке и пока окончательно не изученный в клинических условиях, имеет стероидную структуру. В отличие от тамоксифена полностью блокирует трофическое действие эстрадиола и не обладает какой-либо эстрогенной активностью (потому и называется “чистым” антиэстрогеном). Первый “чистый” антиэстроген был синтезирован в 1987 г. Впоследствии наиболее активным его дериватом оказался фульвестрант (“AstraZeneca”, Великобритания), который был внедрен в клиническую практику в июне 2002 г.

По строению фульвестрант очень близок к этинилэстрадиолу — это триэтилен-этилен-дериват (ICI 182.780), этеризованный в позициях 7-α или 11-α эстрадиола.

Фульвестрант является новым типом антагонистов эстрогеновых рецепторов. Связываясь с рецепторами, он блокирует их, вызывает деградацию и снижает экспрессию прогестероновых рецепторов. Его сродство к рецепторам эстрогенов в 100 раз выше, чем у тамоксифена. Показаниями к применению фульвестранта является эстроген-рецептор-позитивный рак молочной железы у женщин в менопаузе, прогрессирующий после антиэстрогенной терапии тамоксифеном.

По фармакологическому действию фульвестрант заметно отличается от тамоксифена отсутствием свойств агониста и по выраженности

блокирования эстрогеновых рецепторов. За счет стероидной структуры фульвестрант с гораздо большей аффинностью, чем тамоксифен, конкурентно связывается с эстрогеновыми рецепторами.

Результаты исследований, проведенных М. Berhens и сотрудниками в 2006 г., показали, что действие этого стероидного представителя класса ИРМЭ основано на деионизации рецепторов, что мешает их стерической регуляции. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что фульвестрант обратимо увеличивает количество трансформаций генетического ядерного материала с параллельным снижением числа дефектных молекул эстроген-рецепторов в клетках-мишенях. Он также многогранно влияет на сигнальные пути этих рецепторов, блокируя димеризацию, ядерную локализацию эстрогенового рецептора и рецептор-зависимую транскрипцию, а также снижая количество рецептора в клетке.

По данным иммуногистохимических исследований, одна внутримышечная инъекция препарата оказывает дозозависимое снижение количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и экспрессию рецептора гена Ki-67. Так, в дозе 250 мг фульвестрант уменьшает количество активных рецепторов в большей степени, чем тамоксифен.

В ходе III фазы клинических исследований было продемонстрировано наличие положительных свойств фульвестранта в эндокринной терапии рака молочной железы. У пациенток на фоне адъювантной (послеоперационной) терапии или первой линии эндокринной терапии эффективность фульвестранта наряду с хорошей переносимостью была сравнима с таковой анастрозола (см. второй класс антиэстрогенных препаратов).



Фульвестрант, “чистый” антиэстроген, в настоящее время проходит последнюю фазу клинических испытаний в качестве блокатора эстрогеновых рецепторов. В связи с недостаточным количеством исследований фульвестрант пока не зарегистрирован как “чистый” антиэстроген и описан как препарат, снижающий активность эстрогеновых рецепторов.

Применяется фульвестрант короткими курсами внутрь в дозе от 6 до 18 мг ежедневно или в виде внутримышечных инъекций один раз в неделю в дозе от 50 до 250 мг; по другим источникам — один раз в месяц у больных раком молочной железы в постменопаузе. Форма выпуска: таблетки по 6 мг; масляный раствор во флаконах по 250 мг/5 мл.

Применение препарата до операции уменьшает пролиферацию и(или) редукцию и исчезновение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Он снижает эстрогенную активность в большинстве неоперабельных случаев рака молочной железы и в этом отношении вдвое более активен, чем мегестрола ацетат — один из синтетических прогестинов, также обладающий антиэстрогенным действием, в основном за счет снижения синтеза эстрогенов (см. третий класс антиэстрогенных препаратов). Депрессия активности эстрогеновых рецепторов под влиянием фульвестранта имеет дозозависимый характер. Эффект влияния на гипофизарно-гипоталамическую дугу у препарата отсутствует. Таким образом, фульвестрант как препарат может применяться во второй линии антиэстрогенной терапии рака молочной железы.

Негативные эффекты, возникающие после приема фульвестранта, однотипны для всех представителей класса ИМРЭ. Достаточно часто возникают тошнота, иногда рвота, запор, диарея, кожные высыпания, повышенная потливость, головная боль, боль в спине, брюшной полости. Изредка появляются гриппоподобный синдром, бессонница, депрессия, парестезии, фарингит, диспноэ, кашель. При приеме низких доз препарата побочные эффекты, такие, как нагрубание молочных желез или боли в ногах, возникают реже, чем при приеме в стандартных дозировках. На фоне низкодозовой терапии фульвестрантом приливы жара приходится купировать в 60—70 %, а на фоне стандартных дозировок — уже в 80—90 % случаев. То же относится и к сохранению плотности костной ткани. Процесс ее разрежения дозозависим: количество случаев остеопороза выше при приеме высоких доз препарата, чем при при-

менении стандартных доз. Поэтому использование денситометрии и определение биохимических маркеров деструкции костной ткани рекомендуется пациенткам, принимающим фульвестрант даже в низких дозах без соответствующей терапии сопровождения. Частоту возникновения этого побочного эффекта можно снизить путем использования адекватных доз препаратов кальция и витамина D.

Фульвестрант по сравнению с тамоксифеном и мегестрола ацетатом более благоприятно влияет на изменения липидного профиля. При приеме стандартных доз препарата содержание ЛПНП и ЛПОНП на 12,3 и 14,2 % соответственно снижается, а уровень ЛПВП, напротив, повышается. При этом содержание общего холестерина и триацилглицеролов практически не изменяется.

По непонятным причинам, в разделе S4 Списка запрещенных веществ и методов (2006) этот препарат отнесен к третьему классу “других антиэстрогенных субстанций”. Однако в соответствии с механизмом действия фульвестрант как стероидный представитель ИМРЭ с полным основанием должен быть отнесен не к третьему, а к первому классу “веществ с антиэстрогенной активностью”.

Однако в связи с незаконченностью III фазы клинических испытаний и достаточно обрывочными сведениями о его фармакодинамике и фармакокинетики, препарат пока не получил широкого распространения как селективный блокатор эстрогеновых рецепторов, несмотря на его выраженную физиологическую активность.

Следовательно, согласно Списку запрещенных веществ и методов (2008), все лекарственные средства антиэстрогенной направленности (независимо от класса) относятся к запрещенным препаратам, даже если индивидуально они пока не зарегистрированы в списке таковых.

В клинических условиях в последние годы принято после приема препаратов класса ИМРЭ при необходимости переводить больных на терапию с помощью использования блокаторов ароматазы.

### **Блокаторы ароматазы**

Первые препараты подобного действия появились на фармацевтическом рынке почти одновременно с тамоксифеном. В 1984 г. сообщалось о клинической эффективности стероидных ингибиторов ароматазы второго поколения; появление большинства современных препаратов этого класса относится к концу 1980-х годов.



Блокаторы ароматазы, точнее ее инактиваторы и ингибиторы, были созданы как противоопухолевые препараты и обычно применяются в терапии злокачественных новообразований молочной железы, преимущественно с высокой активностью эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани. К препаратам этого класса относят аминоглютетимид (ориметен, мамомит, момомит), тестололактон, анастрозол (Аримидекс, "AstraZeneca", Великобритания), летрозол (ФЕМАРА®, "Novartis Pharma", Швейцария), экземестан, форместан и др.

Основанием для создания препаратов подобного действия послужило то, что, во-первых, одна треть случаев рака молочной железы относится к гормонозависимым опухолям, а, во-вторых, у женщин в менопаузе интенсивность синтеза стероидов в яичниках снижается. В этот период эстрогены в основном продуцируются в нормальной ткани (и опухолях) молочной железы, в мышцах, жировой клетчатке, печени, коже, соединительной ткани, надпочечниках. В этих тканях стероид андростендион превращается в эстрон и далее в эстрадиол. Превращение андрогенов в эстрогены (ароматизация) происходит под воздействием ферментного комплекса ароматазы, состоящего из гемопротейна цитохрома P-450 и флавопротеина.

В клинических условиях использование блокаторов ароматазы, предотвращая накопление эстрогенов, снижает генотоксический эффект и интенсивность клеточного деления, а также может воздействовать на первичные стадии опухолевого процесса.

По строению блокаторы ароматазы можно разделить на две большие группы: стероидные и нестероидные (таблицы 3.9, 3.10).

Хотя данные таблицы 3.10 являются более полными по перечню представителей блокаторов ароматазы, таблица 3.9 более соответствует истории создания этих препаратов и тонкому механизму их действия.

Надо отметить, что в современной фармакотерапии злокачественных новообразований (для чего и предназначены эти препараты) эффективность действия блокаторов ароматазы чаще рассматривают, опираясь на более позднюю и обоснованную классификацию генераций, приведенную в таблице 3.9.

Первый, созданный в 1973 г., нестероидный ингибитор ароматазы **аминоглютетимид**, химическая структура которого описывается как 3 (4-аминофенил)-3-этил-2,6-пиперидин-дион, первоначально (около 30 лет тому назад) использовался как

противоэпилептическое средство. Однако из-за токсического влияния, в частности, на надпочечники, его применение было ограничено. Позднее аминоглютетимид был вновь введен в лечебную практику в качестве "медикаментозной адреналэктомии" и первоначально нашел свое место в лечении болезни Иценко—Кушинга и одноименного синдрома. Параллельно было установлено, что этот препарат обладает способностью обратимо блокировать P-450-цитохромзависимую ароматазу и уменьшать ароматизацию андрогенов в эстрогены. При нормально функционирующих надпочечниках 250 мг аминоглютетимида в состоянии полностью блокировать секрецию адренокортикального гормона (АКТГ). Прошло 10 лет, и этот препарат стали использовать в качестве ингибитора ароматазы при лечении рака молочной железы.

Аминоглютетимид (синонимы: ориметен, момомит, мамомит) в дозе 250 мг по 2—4 раза в сутки (прием одновременно с гидрокортизоном  $30 \text{ мкг} \cdot \text{сут}^{-1}$ , кортизона ацетатом  $37,5 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$  или дексаметазоном  $6 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ ) ингибирует ферменты, стимулирующие превращение холестерина в прегненолон. Таким образом уменьшается уровень главного предшественника эстрогенов

ТАБЛИЦА 3.9 — Характеристика генераций антиароматазных препаратов (Endocrine..., 2002; Молочная железа..., 2006)

Поколение	Препарат	
	нестероидный	стероидный
Первое	Аминоглютетимид	Тестололактон 4-Гидрокси-андростендион
Второе	Фадрозол	Форместан
Третье	Анастрозол Летрозол	Аромазин Экземестан Атаместан

ТАБЛИЦА 3.10 — Характеристика генераций антиароматазных препаратов (Стенина, 2004)

Поколение	Препарат	
	нестероидный	стероидный
Первое	Аминоглютетимид Ориметен, Мамомит	4-Гидрокси-андростендион Форместан, Лентарон Тестололактон Трилостан
Второе	Роглетимид Фадрозол	Пломестан Экземестан
Третье	Ворозол Анастрозол Летрозол	Аромазин Атаместан



андростенедиона, одновременно подавляется образование глюко- и минералокортикоидов. Именно необходимость заместительной кортико-стероидной терапии является одним из наиболее существенных недостатков аминоклутетимида, затрудняющих использование препарата и являющихся следствием его неселективности.

Кроме того, аминоклутетимид блокирует периферическую ароматизацию андростендиона в эстрон. В силовых видах спорта этот препарат из Списка запрещенных веществ и методов применяется недобросовестными атлетами как блокатор избыточного синтеза кортизола и для предупреждения явлений феминизации при приеме различных эфиров тестостерона.

Препарат преимущественно метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ. Этот наиболее ранний представитель антиэстрогенных препаратов из класса нестероидных блокаторов (ингибиторов) ароматазы обладает высокой токсичностью и негативно влияет на многие физиологические характеристики организма: повышает артериальное давление, ухудшает функцию щитовидной железы и картину периферической крови. Может приводить к появлению сыпи и надпочечниковой недостаточности; обладает седативным эффектом, поэтому мало применим там, где требуется острота реакции и хорошая координация движений.

Поскольку процесс ароматизации тесно связан с преобразованием андрогенной секреции, синтезированный тестололактон, по химической структуре 4-гидроксиандростендион, был первым и весьма токсичным представителем генерации стероидных ароматазных инактиваторов (см. табл. 3.9, 3.10).

В соответствующей литературе имеются указания, что около 40 % атлетов, занимавшихся бодибилдингом и ранее применявших тестололактон и аминоклутетимид, испытывают побочные явления летаргического характера. В настоящее

время в связи с высокой токсичностью (подавление функции щитовидной железы, спутанность сознания, атаксия, летаргия, диарея, ахилия, гипотония и др.) эти два препарата в клинических условиях и спорте практически не употребляются.

По механизму действия представители этого класса антиэстрогенных препаратов делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и "суицидные", необратимо связывающиеся с активными центрами ароматазы. Последние имеют исключительно стероидную структуру, а конкурентные блокаторы ароматазы могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (блокируют только ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, кроме эстрогенов, в частности, глюко- и минералокортикоидов). С учетом вышеизложенных данных нами была составлена схема (рис. 3.8).

Различия в действии блокаторов ароматазы обусловлены их ингибирующим (аминоклутетимид, ориметен, мамомит, роглетимид, фадрозол, анастрозол, аримидекс, летрозол, ФЕМАРА®) или инактивирующим действием (4-гидроксиандростендион *sei* 4-ОНА, лентарон, форместан, аромазин, пломестан, экземестан, атаместан, трилостан), что представлено в таблице 3.11.

Второе поколение ингибиторов (инактиваторов) ароматазы, представителями которого являются фадрозол, роглетимид и форместан, является менее токсичным и обладает более выраженным антиароматазным эффектом (см. табл. 3.9, 3.10).

Нестероидный ингибитор ароматазы фадрозол, например, приблизительно в 500 раз интенсивнее блокирует ароматазу. Его использование снижает содержание в крови эндогенного эстрогена на 25—30 %, при этом не оказывая влияния на менструальный цикл и овуляцию. Принимается по 1 мг 2 раза в день.

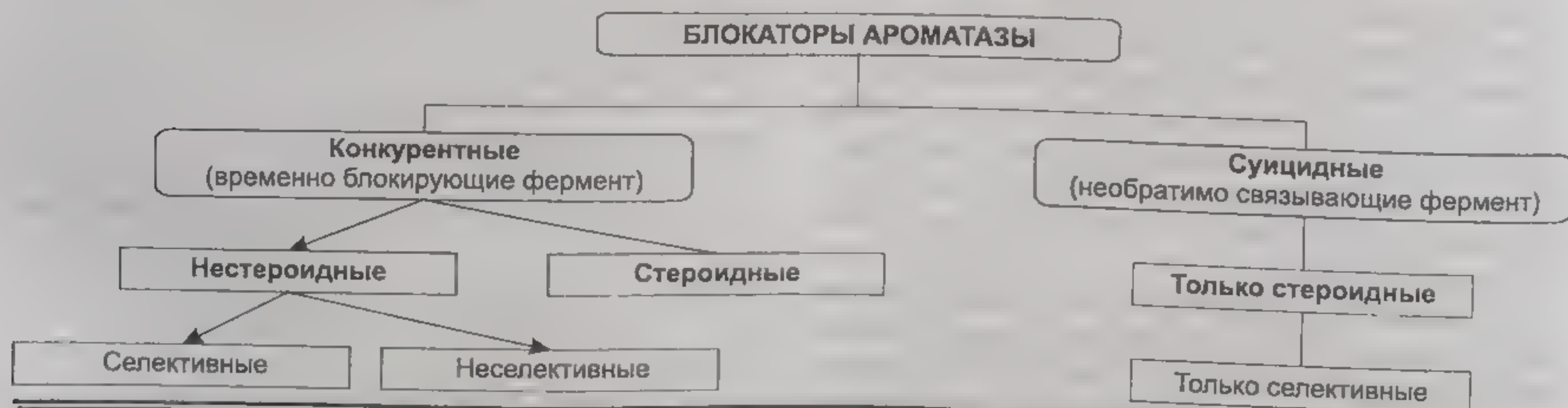


РИСУНОК 3.8 — Схема распределения блокаторов ароматазы по структуре и механизму действия



ТАБЛИЦА 3 11 — Различия в механизмах действия современных антиароматазных препаратов  
(Молочная железа 2006)

Препарат	Необратимо ингибирует ароматазу	Постоянно инактивирует ароматазу	Время достижения стойкой концентрации в плазме крови, дни
Аримидекс Анастрозол	Нет	Нет	7
Фемара Летрозол	Нет	Нет	14—42
Экземестан, Атаместан, Аромазин	Да	Да	4

К сожалению, по данным рандомизированных исследований АТАС и МА-17, этот препарат оказался менее эффективным для лечения рака молочной железы (на 81 день уменьшается время до прогрессирования заболевания по сравнению с тамоксифеном). В то же время его токсическое действие на гепатобилиарную и нервную систему, костную ткань, иммунитет, пусть и выраженное на 13—18 % реже, чем при использовании антиароматазных препаратов первого поколения, сохраняется. По данным некоторых авторов (Falkson C., Falkson H., 1996), при использовании фандрозола частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы составляет от 5,2 до 7,4 %.

Примерно тот же спектр побочных эффектов присущ и стероидному ингибитору ароматазы форместану (лентарону). Он необратимо блокирует ароматазу и обладает высокой степенью селективности. Это аналог андростендиона, который в норме является физиологическим субстратом для ароматазы. Потенциальные возможности форместана относительно снижения уровня эстрогенов в 60 раз превосходят действие аминоклутетимида. Форместан на 85 % ингибирует процесс ароматизации в периферических тканях, снижая продукцию эстрадиола на 65 %.

Препарат вводится внутримышечно в дозе 250 мг 2 раза в неделю или 1000 мг 1 раз в неделю. Эффективность его для гормонотерапии сравнима с таковой для тамоксифена. Возникающие при его приеме побочные явления в основном умеренной выраженности — ощущение приливов, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность лица; описаны также асептические процессы в месте инъекции препарата.

Относительно **племестана** известно, что он вызывает длительное необратимое связывание ароматазы, сохраняющееся несмотря на сравнительно быструю элиминацию препарата из плазмы крови.

Следует подчеркнуть, что при длительном приеме даже самых современных представителей этого класса антиэстрогенных препаратов — блокаторов ароматазы — возможно развитие остеопороза, урогенитальной атрофии и вазомоторной нестабильности, а также тромботических осложнений, иногда с летальным исходом (тромбозы, боли легочной артерии). Поэтому при применении блокаторов ароматазы необходимо тщательно определять режимы их использования и назначать соответствующую сопроводительную терапию. В целом, препараты блокаторов ароматазы второго поколения получили гораздо меньшее распространение, нежели первого и третьего.

**Анастрозол** (аримидекс, "AstraZeneca") — химическая структура  $\alpha, \alpha', \alpha''$ -тетраметил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил-метил)-*мета*-бензоилацетонитрил — является мощным высокоселективным нестероидным антиароматазным препаратом третьего поколения. У женщин в период постменопаузы (представители данной генерации антиароматазных препаратов в клинических условиях рассчитаны на прием женщинами преимущественно в этот период) анастрозол в суточной дозе 1 мг вызывает снижение уровня эстрадиола в крови на 80 %, а в экспериментальных исследованиях — на 98,1 %. Этот препарат в дозе до 10 мг·сут<sup>-1</sup> обладает прогестагенной и андрогенной активностью, не оказывает влияния на секрецию кортизола и альдостерона и не требует заместительного введения кортикостероидов. По антиароматазному эффекту анастрозол в 250—300 раз превосходит аминоклутетимид, и, обладая длительным периодом полураспада, способен при применении в невысоких дозах эффективно предупреждать явления феминизации.

Форма выпуска: аримидекс ("AstraZeneca") — 14 таблеток по 1 мг; аримидекс (Греция) — 14 и 28 таблеток по 1 мг; анастрозол ("British Dragon", Таиланд) 50 таблеток по 1 мг. В клинических условиях анастрозол применяется per os по 1 мг 1 раз в сутки. Препарат быстро всасывается после



приема внутрь. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается на протяжении 2 ч после приема натошак, поскольку одновременный прием пищи незначительно, но все же снижает скорость абсорбции препарата, не влияя на ее степень. Приблизительно 90—95 % равновесной концентрации препарата достигается через 7 дней после начала приема. С белками плазмы (альбумины) связывается 40 % анастрозола. Период полувыведения составляет 40—50 ч. Менее 10 % дозы экскретируется с мочой в неизменном виде на протяжении 72 ч.

Метаболизируется препарат посредством N-деалкилирования, гидроксилирования и глюкуронирования. Метаболиты также экскретируются с мочой. Триазол, основной метаболит, определяемый в биологических жидкостях организма, не обладает антиароматазной активностью.

Прием анастрозола сопровождается приливами в 5,2 % случаев, сухостью слизистых оболочек урогенитальной зоны, истончением волос, нарушением функции печени, появлением сыпи, включая эритематозную и макулопапулезную — в 3,4 %, а также акне; со стороны ЖКТ — анорексией, тошнотой, рвотой и диареей. Анастрозол не вызывает изменений со стороны органов зрения, а также не проявляет тератогенных свойств и повреждающего действия на ДНК. Описаны единичные случаи развития после приема анастрозола эзофагита, почечной недостаточности, обострения хронической язвенной болезни. В 2004 г. по результатам неслепого рандомизированного исследования ITA показано, что при использовании анастрозола, по сравнению с мегестрола ацетатом, повышение артериального давления, одышка, потливость, вагинальные кровотечения, увеличение массы тела, повышение аппетита встречаются в несколько раз реже.

В бодибилдинге анастрозол применяется для профилактики возникновения гинекомастии и задержки жидкости в организме (часто в сочетании с андрогенами типа дианобола и тестостерона или в комбинации с финастеридом). Но в этом случае спортсмен получает одновременно целый комплекс запрещенных препаратов из Списка запрещенных веществ и методов, к тому же имеющих собственный спектр выраженных побочных эффектов. Неконтролируемое использование анастрозола у атлетов, занимающихся, в частности, бодибилдингом, может приводить к астенизации, артралгиям и (или) уменьшению подвижности суставов, сонливости, головной боли. Хотя и изредка, могут возникать тромбоэмболические ослож-

нения, обусловленные приемом анастрозола, а также развиваться инсульты. Непосредственные и отдаленные эффекты от приема анастрозола, который широко разрекламирован в литературе для бодибилдеров как весьма безобидный, могут быть самыми неожиданными и весьма драматическими, поскольку ежедневный прием всего одной таблетки (1 мг) приводит к выраженным гормональным всплескам более чем у 80 % лиц, принимавших препарат.

Представители третьей генерации блокаторов ароматазы анастрозол и, позднее, летрозол и ворозол, были разработаны как препараты первой и второй линии для лечения рецептор-положительного диссеминированного рака молочной железы.

Летрозол (ФЕМАРА®) также относится к неспецифическим конкурентным ингибиторам ароматазы. По химической структуре это производное бензгидринтриазола 4, 4'-[(1 H-1,2,4-триазо-1-ил-метил)-добензонитрил. Ингибируя ароматазу путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента — геном цитохрома P-450, летрозол предупреждает преобразование андрогенов в эстрогены в жировой ткани, печени, скелетных мышц и снижает концентрацию последних в системном кровотоке на 75—95 % без существенного влияния на синтез кортикостероидов в надпочечниках, а также альдостерона и гормонов щитовидной железы. Летрозол, по данным разных авторов, блокирует эстрогеновые рецепторы у 50—75 % больных. По сравнению с анастрозолом более выражено (до 98,8 %) блокирует активность цитохрома P-450 ароматазы и существенно снижает уровень эстрогенов (эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата), однако, клиническая значимость этих данных является неопределенной.

Препарат выпускается в таблетках по 2,5 мг. Для летрозола характерен дозозависимый эффект, поэтому схема приема должна быть четко рассчитана. Применяется per os обычно по одной таблетке 1 раз в день независимо от приема пищи, после чего быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Степень его абсорбции не зависит от приема пищи. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 4 (от 2 до 6) недели применения. Препарат не обладает кумулятивными свойствами. С белками плазмы крови, преимущественно с альбумином, связывается около 60 % летрозола. Проникает он и в эритроциты, где его концентрация достигает 80 % уровня в крови. Летрозол быстро и равномерно распределяется в тканях. Метаболизируется пре-



парат при участии изоферментов цитохрома Р-450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита (4,4'-метанол-бис-бензонитрил) и его кетонового аналога. Основной путь элиминации летрозолола из организма — через мочевыделительную систему. Не менее 75 % введенной дозы экскретируется в виде глюкуронида карбинолового метаболита, а около 6 % — в виде неизмененного летрозолола.

При исходно существующих выраженных нарушениях функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз) препарат не должен назначаться. Побочные эффекты обычно выражены слабо или умеренно и сходны с таковыми при приеме анастрозолола. Кроме того, у 0,6–2 % женщин, принимающих препарат, наблюдаются кровянистые влагалищные выделения, у 1,7 % — лейкорея, а также потливость (1,1 %), в незначительной части случаев — одышка; может развиваться тромбофлебит (0,6 %). Следует отметить, что неконтролируемый прием летрозолола культуристами нередко приводит к нарушению координации и способствует рассеиванию внимания.

Нестероидным блокатором ароматазы третьей генерации является **ворозол**. По сравнению с летрозолом, он обладает практически идентичным влиянием на уровень эстрогенов в крови, но спустя 3 мес после начала приема приводит к статистически достоверному повышению в сыворотке крови больных раком молочной железы маркеров резорбции костей. Более того, у 30 % женщин в промежутке от 1 до 6 мес и до трех лет регистрируется существенное снижение плотности костной ткани. Самым неблагоприятным из побочных эффектов данного препарата является установленное повышение содержания эстрогенов в крови, превышающее их снижение под влиянием блокирования ароматазы. Стало ясно, что эти изменения коррелируют с повышением уровня маркеров резорбции костей (Dowsett et. al., 1999). В небольшом исследовании на здоровых менструирующих женщинах-добровольцах было показано, что ворозол в значительной (более 74 %) части случаев приводит к формированию кист яичников, гиперстимуляции яичников с болевым синдромом и повышенной жидкостной секрецией в области Дугласова пространства (Goss et. al., 2004). До настоящего времени рандомизированные исследования влияния длительного приема этого препарата на эффективность лечения и частоту развития остеопороза не проведены. Известные данные указывают на недопустимость использования препарата у перименопаузальных женщин.

В спортивной фармакологии он также в настоящее время практически не используется.

Стероидным представителем третьей генерации инактиваторов ароматазы является **экземестан**, который, вступая в ковалентное взаимодействие с ароматазой в ходе первого цикла окисления, приводит к эффективному селективному необратимому инактивированию фермента и редуцирует синтез эстрогена в организме на 97 %. Подобно анастрозолу и летрозолу, он достаточно хорошо переносится пациентами. Выпускается для приема per os в форме таблеток по 25 мг, что и составляет суточную дозу при лечении диссеминированного рака молочной железы у постменопаузальных женщин. Экземестан, который в США одобрен и используется в онкологии как препарат первой линии эндокринной терапии рака молочной железы и после приема препаратов класса ИМРЭ, до настоящего времени в клинических условиях изучен недостаточно. Однако установлено, что по отношению к процессу ароматизации и степени накопления эстрогенов он обладает активностью, более высокой, чем тамоксифен, но менее высокой, чем анастрозол (сравнительное исследование ASKO, 2002).

Клинические испытания показали, что при диссеминированном раке молочной железы экземестан более выражено, по сравнению с тамоксифеном, замедляет прогрессирование заболевания, но практически не влияет на процессы метастазирования. Результаты рандомизированных исследований MA-17, ATAC, IES показали, что по спектру токсичности он отличается от нестероидных ингибиторов ароматазы, однако терапевтическое значение этих данных не изучалось. Препарат субъективно достаточно хорошо переносится больными; наиболее частыми побочными эффектами являются приливы (19 %) и тошнота (21 %). По выраженности влияния на развитие остеопороза и частоту возникновения патологических переломов у лиц, принимавших экземестан, не уступает летрозолу. При этом риск развития патологических переломов по сравнению с контрольной группой (плацебо) для экземестана увеличивается на 60 %! Артралгии сопровождают прием препарата в 4,5 % случаев, что выше, чем для тамоксифена (3,6 %). Однако риск развития рака тела матки, а также артериальных и венозных тромбозов существенно ниже для экземестана (и летрозолола также), чем для тамоксифена. Частота появления сухости и зуда в урогенитальной области при приеме экземестана выше, а выделений из влагалища — ниже, чем при использовании тамоксифена.



Действие экземестана на умственные способности в перечисленных выше испытаниях МА-17, АТАС, IES не изучалось. Однако всем, принимающим антиэстрогенные препараты, следует задуматься о том, что недостаток эндогенных эстрогенов, даже на фоне заместительной терапии, существенно повышает риск развития деменции в будущем.

К новейшим необратимым ингибиторам ароматазы стероидного характера относится **Ergo-pharm 6-OXO** — структурный аналог препаратов первой генерации (3,6,17-андростентрион). Действие его сходно с форместаном, но влияние на повышение уровня тестостерона в крови выражено вдвое сильнее. Эффективность для клинки его пока не исследована. Применяется препарат в больших дозах один раз в день циклами по 4—6 нед.

К ингибиторам ароматазы относится и недавно синтезированная корпорацией МНР субстанция **T-Bomb II**, обладающая эффектом вторичного мессенджера. T-Bomb II, вследствие запатентованного механизма **Optimone 5®**, путем активации секреции лютеинизирующего гормона и одновременного блокирования SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) — протеина, связывающего тестостерон — и необратимой инактивации ароматазы, повышает уровень эндогенного тестостерона в организме на 400 %. Полученная субстанция T-Bomb II содержит, помимо SHBG, жирные кислоты, в частности, линолевую, линоленовую, стеариновую и олеиновую. Кроме этого, в ее состав входят аминокислоты глицин и L-аргинин, экстракт якорцев стелющихся (*Tg. terrestris*), другие растительные компоненты и минеральные добавки в виде оксида магния, аспартата цинка и глюконата меди. Механизм блокирования ароматазы, фармакодинамика и фармакокинетика данного вещества пока почти не изучены, а доклинические и клинические испытания к настоящему моменту не окончены ([http://www.muscool.ru/product\\_info.php?products\\_id=440](http://www.muscool.ru/product_info.php?products_id=440)).

На фармакологическом рынке для тяжелоатлетов имеется продукт **кризин** (5,7-дигидроксифлаванон), который культуристы используют в очень высоких дозах. Он также обладает антиароматазными свойствами и выпускается в двух формах — **MRM-Chrysin**, содержащий 500 мг чистого кризина на капсулу, и **SciFit-Chrysin ES**, содержащий вдвое меньше активной субстанции. Описания побочных эффектов разработчики не приводят, но следует помнить, что все препараты и субстанции, обладающие антиароматазным действием,

способны нанести существенный вред организму спортсмена и относятся к Списку запрещенных веществ и методов.

### **Другие антиэстрогенные препараты**

К третьему классу антиэстрогенных препаратов относятся прочие вещества, способные тем или иным способом снижать уровень эстрогенов в крови. К ним прежде всего принадлежат тамоксифеноподобный препарат кломифен и его аналоги, а также препараты разных фармакологических групп циклофенил и провирон.

**Кломифен** в форме цитрата (кломид, кло-стильбегит, ардомон, гравозан, серофен, серпафар, фертилин, фертомид и др.) близок к нестероидному эстрогену диэтилстильбэстрола, однако, эстрогенной активности не проявляет. По химической структуре кломифен сходен с основным представителем антиэстрогенных препаратов из класса ИМРЭ — тамоксифеном и представляет собой 1-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фенил]-1,2-дифенил-2-хлорэтилена цитрат.

Кломифен относится к антиэстрогенным препаратам, поскольку специфически связывается с эстрогензависимыми рецепторами в гипоталамусе и яичниках. В небольших дозах, благодаря механизму отрицательной обратной связи, кломифен и его аналоги усиливают секрецию гонадотропинов (пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) и стимулируют овуляцию. При малом содержании в организме эндогенных эстрогенов кломифен проявляет умеренный эстрогенный эффект, однако, при высокой концентрации собственных эстрогенов оказывает антиэстрогенное действие. Уменьшая содержание циркулирующих эстрогенов, индуцирует преходящее усиление выброса гонадотропинов; в больших дозах может тормозить его.

Еще одной отличительной чертой кломифена является то, что при определенных условиях он выступает не как блокатор, а как активатор эстрогеновых рецепторов. Все зависит от того, присоединился ли одновременно с препаратом к рецептору определенный кофактор. Тип кофактора является тканеспецифичным, т. е. в одних тканях (гипоталамус, грудные железы) кломифен является блокатором эстрогеновых рецепторов, а в других (костная ткань) — активатором тех же рецепторов. Последнее действие кломифена на организм является позитивным, поскольку помогает избежать развития остеопороза.

Как фармакологическое средство в соответствующих дозах используется для стимулирования ову-



ляции при ановуляторной дисфункции яичников, бесплодии, маточных кровотечениях дисфункционального генеза, некоторых формах аменореи и др. Благодаря гонадотропному влиянию, этот препарат применяют при андрогенной недостаточности, олигоспермии у мужчин и при задержке полового и физического развития у подростков.

Форма выпуска: таблетки по 50 мг. При приеме внутрь хорошо всасывается. Метаболизируется в печени, экскретируется с желчью, подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. Период полувыведения составляет 5—7 дней.

Прием препарата у женщин в течение шести циклов даже в терапевтических дозах (по 50 мг в течение 5 дней) может приводить к нарушениям зрения, меноррагиям и синдрому гиперстимуляции яичников (при отмене); сопровождается приливами, дискомфортом в области желудка и кишечника, тошнотой, рвотой, депрессией, судорогами, а также расстройствами зрения. Кроме того, кломифен достаточно нейротоксичен, что выражается в появлении бессонницы, головной боли, головокружений. Противопоказаниями для приема препарата являются выраженные нарушения функции систем природной детоксикации (печень, почки), маточные кровотечения неясной этиологии, в том числе, в анамнезе, киста яичника, опухоль гипофиза или гипофизарная недостаточность, беременность.

Учитывая, что в гипоталамусе генотипически полноценного мужчины рецепторов, обладающих сродством к эстрогенам, совсем немного, применение кломифена в силовом спорте теоретически возможно для стимуляции продукции гонадотропинов и усиления выработки эндогенного тестостерона. Применение же этого препарата у женщин, в связи с многогранным влиянием на гормональный гомеостаз, будет приводить к перепроизводству эстрогена и прогестерона, что крайне негативно повлияет на спортивную форму атлетки. Поэтому даже в бодибилдинге прием кломифена женщинами в терапевтических дозах ограничен двухнедельным сроком с последующим перерывом такой же продолжительности.

**Циклофенил** (Fertodur, Neoclym, Rehibin, Sexovid) является неанаболическим андрогенным стероидом, не зарегистрированным в Украине. Препарат в основном применяется для усиления естественной выработки тестостерона при его недостаточности. Популярная литература для культуристов часто неверно описывает его как нестероидный препарат. Циклофенил имеет антиэстрогенные свойства, обусловленные частичной

блокадой эстрогеновых рецепторов, и одновременно увеличивает собственную выработку тестостерона организмом. Циклофенил обладает также очень слабо выраженным эстрогенным действием.

Некоторые атлеты принимают циклофенил вместе со стероидами, чтобы поддержать низкий уровень эстрогена. Результатом этого, как и приема провирона, является замедление процессов задержки жидкости в тканях вследствие приема анаболических стероидов и уменьшение проявлений гинекомастии. Мускулатура атлета приобретает при этом более упругий вид. Циклофенил может быть приемлем в период подготовки к соревнованиям. Культуристы используют его менее часто, так как они предпочитают доступные тамоксифен и провирон.

Циклофенил неэффективен у женщин, так как он имеет положительное влияние только на мужскую гормональную систему. Эффект от приема препарата в бодибилдинге наступает не ранее чем через неделю.

Форма выпуска: таблетки по 100 и 200 мг. При приеме препарата в больших дозах встречаются случаи появления акне, увеличения либидо и ощущения приливов. Первые два вторичных симптома особенно показательны. После прекращения приема препарата некоторые атлеты сообщают об угнетенном настроении и уменьшении физической силы. По выраженности анаболического действия других распространенных в бодибилдинге анаболических циклофенил по сравнению с ними является одним из самых слабых.

**Провирон** (местеролон) является андрогенным препаратом для перорального применения, который достаточно медленно метаболизируется и не подвергается процессу ароматизации. К антиэстрогенным препаратам провирон относят в связи с тем, что он имеет перекрестное сродство с рецепторами эстрогенов. Следует заметить, что существует препарат под сходным названием провирон-депо (Proviron-depot), который является комбинацией тестостерона пропионата и тестостерона энантата и не обладает какой-либо антиэстрогенной активностью.

Форма выпуска: таблетки по 25 мг. В состав провирона как основное действующее вещество входит метилтестостерон (местеролон), имеющий андрогенную и незначительную анаболическую активность. Является синтетическим аналогом тестостерона. В клинических условиях его применяют у мужчин сублингвально или внутрь по 25 мг 3—4 раза в день в течение нескольких месяцев при недостаточности функции половых



желез, нарушении потенции, бесплодии, связанном с олигоспермией и недостаточностью клеток Лейдига, а также при апластической анемии. Курс лечения 1—2 мес.

Противопоказан при раке предстательной железы, опухолях печени.

Вопреки неоправданным суждениям, которые часто встречаются в популярной литературе для бодибилдеров, провирон не в состоянии предотвращать ароматизацию эфиров тестостерона в эстрогены. В дозировке до 250 мг в сутки прием препарата практически не сопровождается появлением побочных эффектов. Преимуществом данного препарата является практически полное отсутствие подавления активности гонадотропинов и процесса сперматогенеза.

Перечисленные выше препараты — кломид, циклофенил и провирон — условно относятся к классу блокаторов эстрогенных рецепторов; при этом уровень эстрадиола в крови они не снижают. Условно — поскольку дополнительно обладают влиянием на различные стороны метаболизма. Поэтому в данной главе они целиком обоснованно отнесены к третьему классу антиэстрогенов.

К антиэстрогенам третьего класса могут быть также отнесены агонисты релизинг-факторов гонадотропных гормонов (бусерелин и его аналоги), впервые использованные в 1982 г. для овариальной супрессии как альтернатива овариоэктомии у больных раком молочной железы, и частично мегестрола ацетат (мегейс), обладающий антилютеинизирующим, а также антиэстрогенным эффектом. Для торможения секреции, но не синтеза пролактина, могут быть использованы парлодел и достинекс. Их самостоятельное использование в клинических условиях как антиэстрогенов намного менее эффективно, чем прием препаратов класса ИМРЭ.

При введении в организм **релизинг-факторы** естественного происхождения (из гипоталамусов овец, свиней), а в последнее время — преимущественно их синтетические аналоги, вызывают сначала некоторое повышение содержания в крови тестостерона у мужчин (что и определяет их использование культуристами) и эстрогенов у женщин. Впоследствии, через 3 нед непрерывного введения, происходит снижение содержания половых гормонов, вплоть до полного их исчезновения, продолжающееся весь период применения препаратов. Этот эффект носит обратимый характер: после отмены приема релизинг-факторов содержание в крови тестостерона и эстрогенов постепенно восстанавливается.

Под влиянием этих препаратов происходит не только высвобождение гонадотропинов, но также ингибирование их синтеза и ослабление связывания с андрогенными и эстрогенными рецепторами. Именно повышение содержания в крови тестостерона и связывание с рецепторами эстрогена и определяет использование релизинг-факторов культуристами.

Основное применение препараты этой группы находят при лечении злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний: у мужчин — рака предстательной железы, у женщин — рака молочной железы и эндометрия, а также фибромиомы матки при условии чувствительности этих новообразований к изменениям гормонального статуса. К препаратам группы **гонадотропин-релизинг-факторов**, точнее гипоталамических факторов, высвобождающих гормоны гипофиза, относятся аналоги **гонadoreлина** — бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин. Это агонисты релизинг-факторов лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Все они близки по структуре и являются пептидными веществами, содержащими по 8—10 аминокислотных остатков.

Выпускаются в различных лекарственных формах — для подкожного, внутримышечного, интраназального введения. Некоторые препараты производятся в пролонгированной форме (депо).

**Бусерелин** (супрефакт) — синтетический аналог гонадотропин-релизинг-фактора. Выпускается в виде ацетата ( $C_{60}H_{86}N_{16}O_{13} \cdot C_2H_4O_2$ ). Конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза и блокирует их гонадотропную функцию, ингибируя секрецию ЛГ и ФСГ, что приводит к подавлению синтеза половых гормонов в яичниках и семенных пузырьках.

Форма выпуска: 0,3 %-й раствор для инъекций, 0,2 %-й аэрозоль, имплантант в виде двух дозированных стержней по 6,6 мг для подкожного введения ("Hoechst AG", Германия). Применяют препарат интраназально и подкожно.

Бусерелин имеет широкий спектр побочных эффектов и может вызывать диспептические явления, импотенцию, гинекомастию, аллергические реакции (сыпь), психические расстройства (немотивированная тревога, бессонница, нарушение памяти и расстройство внимания, депрессия), головокружение, гипертензивные реакции, сухость слизистых оболочек и кожи, нарушение функций печени, лейко- и тромбоцитопению, нарушения слуха. Противопоказан при беременно-



сти и в период лактации, а также при сдавлении спинного мозга, гиперчувствительности, нарушении проходимости мочеточников.

**Гозерелин** (золадекс, "AstraZeneca") является синтетическим декапептидом — аналогом гонадотропин-рилизинг-фактора ( $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ ). По действию близок к бусерелину. Выпускается в виде специального депо-препарата — стержня (капсулы), содержащего 3,6 или 10,8 мг гозерелина (депо-форма) один раз в 28 дней. Длительность применения может составлять до 6 мес.

Побочные эффекты: у мужчин — нарушение проходимости мочеточников, у женщин — приливы, колебания артериального давления, нарушение менструального цикла, аллергические реакции и другие кожные проявления. Противопоказан при беременности и в период лактации.

**Лейпрорелин** (люкрин-депо, простап) является 6-D-лейцином-9-(N-этил-L-пролинамид)-10-деглицинамидом лютеинизирующего гормона рилизинг-фактором (свиным). Аналог гонадотропин-рилизинг-фактора. По действию близок к бусерелину. Биодоступность препарата составляет 75—98 %, время полувыведения 3 ч.

При внутримышечном введении лейпрорелин освобождается из сополимера в течение 1 мес, при этом в течение первых 7 дней содержание половых гормонов повышается, а к 21—28 дню снижается и сохраняется на этом уровне при последующем введении препарата. Выпускается в виде лиофилизированных микросфер во флаконах по 3,75 и 7,5 мг. Курс лечения не должен превышать 6 мес.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, нарушение сна, диспепсия, отеки лица и нижних конечностей, нарушения зрения и слуха, депрессия, снижение либидо. У мужчин, кроме того, может появиться гинекомастия, уменьшение яичек, а у женщин — вагинит, акне, гирсутизм, снижение плотности костной ткани.

**Трипторелин** (диферелин, декапептил) также является синтетическим аналогом гонадотропин-рилизинг-фактора, который от естественного отличается меньшей скоростью биотрансформации и более медленной элиминацией из организма.

Выпускается в виде ацетата ( $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \times C_2H_4O_2$ ). При внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет соответственно около 39 и 69 %, время полувыведения 7,6 ч. Форма выпуска: 0,01 и 0,55 %-й растворы для инъекций в одноразовых шприц-ампулах, порошок для суспензии для подкожного введения во флаконах по 0,1 мг, а также в виде депо по 3,75 мг.

Назначают трипторелин подкожно или внутримышечно. Подкожно применяется при лечении бесплодия. Также с успехом используется в пре- и перименопаузальный период у женщин с позитивным эстроген-рецепторным статусом при лечении рака молочной железы. Клинические исследования показали, что прямого цитотоксического действия на злокачественные клетки этот препарат не оказывает.

Побочные эффекты при применении трипторелина сходны с таковыми при использовании бусерелина.

**Медروксипрогестерон** (депо-провера и провера производства "Upjohn" (Бельгия), вераплекс, фарлутал, циклотал и др.), представитель гестагенов (прогестинов), относится к третьему классу антиэстрогенных препаратов. По химической структуре близок к производным прогестерона, по основному действию является прогестином, однако обладает и антиэстрогенной активностью. В связи с этим в основном используется как противоопухолевый препарат при гормоночувствительных (эстроген-рецептор-позитивных) опухолях молочной железы и тела матки. При раке молочной железы отмечена корреляция между эффективностью медроксипрогестерона и концентрацией рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани. В онкологической клинике в основном используется как препарат дополнительной (паллиативной) терапии.

По структуре это стероид, 17-окси-6 $\alpha$ -метил-прегн-4-ен-3,20-диона ацетат. Форма выпуска: таблетки, содержащие от 5 до 500 мг активного вещества; гранулы от 2 до 1000 мг; 15 и 20 %-я суспензия во флаконах и одноразовых шприц-тюбиках; дозируемый аэрозоль. Применяется преимущественно внутримышечно по 0,5—1,0 г в неделю длительно или по 500 мг в сутки в течение 28 дней; внутрь и интраназально в виде аэрозоля (только циклотал, "Lemery", Мексика).

При применении медроксипрогестерона ацетата возможно появление тошноты и рвоты, отеков, артериальной гипертензии, тромбоэмболических осложнений (тромбофлебитов и тромбоэмболий); отмечаются нарушения функции печени, увеличение массы тела, аллергические реакции. Следует подчеркнуть, что все эти реакции являются характерными для антиэстрогенных препаратов, независимо от принадлежности их к тому или иному классу. С осторожностью следует назначать при сахарном диабете и лицам с гемореологическими нарушениями (с преобладанием процессов тромбогенеза).



Аналогичное опосредованное действие на рецепторы эстрогена имеет **мегестрол** в виде ацетата (**мегейс**, "Bristol-Myers Squibb", США), синтетический прогестин, подавляющий выработку гипоталамических гонадотропинов и обладающий антилютеинизирующим эффектом. Он супрессирует продуцирование андрогенов надпочечниками и яичниками, одновременно на 80 % снижая и уровень эстрогенов в крови. Применяется преимущественно для лечения больных раком молочной железы в постменопаузе как вторая линия гормонотерапии, раком эндометрия; при анорексии и кахексии у больных СПИДом.

Форма выпуска: таблетки по 40 и 160 мг; суспензия для приема внутрь во флаконах по 120, 240 и 480 мл с содержанием активного вещества 40 мг·мл<sup>-1</sup>. Применяется преимущественно в суточной дозе 160 мг (40 мг 4 раза в день); при кахексии у больных СПИДом суточная доза может быть увеличена вдвое и более — до 800 мг.

Нужно отметить, что медроксипрогестерон и мегестрол — одни из наиболее ранних препаратов, для которых было показано антиароматазное действие. Однако в связи с химической структурой (гестагены/прогестины стероидного характера), мы считаем обоснованным относить их именно к данному, а не ко второму классу ("Блокаторы ароматазы") антиэстрогенных веществ.

Весьма условно к антиэстрогенным препаратам могут быть отнесены допаминергетики **бромкриптин** (парлодел, "Sandoz", Швейцария) и **каберголин** (достинекс, "Upjohn", США), используемые преимущественно для подавления секреции пролактина. Назначаются в клинических условиях при галакторее, доброкачественных опухолях молочных желез, акромегалии, паркинсонизме. Прием этих препаратов часто сопровождается тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, сонливостью, а также появлением периферического вазоспазма. Каберголин, кроме того, может провоцировать гипотензивные реакции, анорексию, диарею, бессонницу, отеки, появление приливов, чувство заложенности носа.

Бромкриптин выпускается в таблетках и капсулах по 2,5 мг, каберголин — в таблетках по 500 мкг.

И, наконец, в связи со способностью блокировать специфические рецепторы клеток половых желез (гонад), в том числе эстроген-рецепторы, к антиэстрогенным веществам частично можно отнести **хорионический гонадотропин человека** (ХГЧ), оказывающий также и лютеинизирующее

действие (*синонимы*: гонафор, гонакор, прегнит, профази, хорагон, антелабин и др.). В клинической практике применяется у мужчин и женщин для стимуляции деятельности гонад в случае нарушения функции гипоталамуса и гипофиза.

Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах и ампулах (по 500—5000 мг) в комплекте с растворителем для инъекций. При использовании ХГЧ возможны аллергические реакции, гипертрофия яичек: при передозировке препарата — гиперстимуляция яичников. Длительное применение препарата в связи с возможным образованием антител и подавлением гонадотропной активности гипофиза не рекомендуется.

ХГЧ может использоваться некоторыми спортсменами для подавления активности рецепторов эстрогена, поэтому он относится к препаратам из Списка запрещенных веществ и методов (для мужчин).

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Во-первых, к антиэстрогенным препаратам относятся различные по структуре и основному механизму действия лекарственные препараты. Большинство из них используется в медицинской практике для лечения злокачественных новообразований, когда речь идет о спасении или продлении жизни пациента или, в меньшей степени, для коррекции гормонального статуса в случае серьезных функциональных нарушений. Во-вторых, применение антиэстрогенных веществ любого класса имеет широкий спектр достаточно серьезных побочных явлений разной степени выраженности. Некоторые из них могут потребовать в дальнейшем хирургического вмешательства (гинекомастия), а другие напрямую угрожают жизни спортсмена в связи с развитием сердечно-сосудистой патологии или тромбоэмболии легочной артерии. Вряд ли теоретическая "польза" от приема таких достаточно токсичных препаратов сопоставима с риском от их необоснованного применения. Поэтому следует четко представлять, к чему может привести использование этих препаратов, особенно при превышении рекомендуемой терапевтической дозы. Именно высокая токсичность препаратов с антиэстрогенной направленностью и послужила одной из причин включения их в Список запрещенных веществ и методов. В случае же крайней необходимости приема антиэстрогенных препаратов в связи с лечением различных заболеваний, при которых они патогенетически обоснованно применяются, необходим строгий контроль со стороны спортив-



ного врача и специалиста соответствующего профиля для обеспечения безопасности и сохранения здоровья и жизни спортсмена.

**Ингибиторы миостатина** блокируют действие миостатина, специфического белка, ответственного за регуляцию и ограничение роста мышечной ткани. Это приводит к тому, что мышцы будут оставаться "накачанными", как будто спортсмен ежедневно продолжает ходить в тренажерный зал, хотя на самом деле он давно прекратил занятия.

В течение последних десятилетий поиски путей восстановления и увеличения мышечной массы велись не только с помощью низкомолекулярных анаболических и антикатаболических препаратов, а также ДД, но и на уровне поиска генов, ответственных за гомеостаз мышечной ткани. Объектом для обнаружения таких генов были, в частности, породы мясного скота с фенотипом так называемой удвоенной мышечной массы (породы бельгийская голубая и piedmontese) (рис. 3.9).

Переломным в этих поисках стал 1997 г. Первоначальный успех был достигнут с помощью генной инженерии (так называемый метод генного нокаута). В лаборатории профессора Си-Джин Ли в университете им. Джона Хопкинса (Балтимор, США) были выведены мыши, гомозиготные по повреждению гена фактора GDF-8 (Growth and Differentiation Factor 8, или фактор роста и дифференцировки N8) (рис. 3.10). У этих мышей в результате эксперимента произошло значительное (2—3-кратное) увеличение всех скелетных мышц. При этом увеличились как число мышечных волокон (гиперплазия), так и их толщина (гипертрофия). Полученные мыши были вполне жизнеспособны и давали потомство.

В результате этих экспериментов было доказано, что белок GDF-8 является отрицательным регулятором роста скелетных мышц. Поэтому он получил название миостатин, а животные с таким дефектом — миостатин-ноль мыши.

После этого открытия в том же 1997 г. в нескольких лабораториях клонировали и установили последовательность гена миостатина у крупного рогатого скота пород бельгийская голубая и piedmontese. Было обнаружено, что у этих животных имеются мутации в гене миостатина (различные в каждой из пород), которые тем или иным образом приводят к отсутствию функционально активного миостатина. В отличие от мышей с поврежденным геном миостатина у этих пород происходит только гиперплазия мышечной ткани без

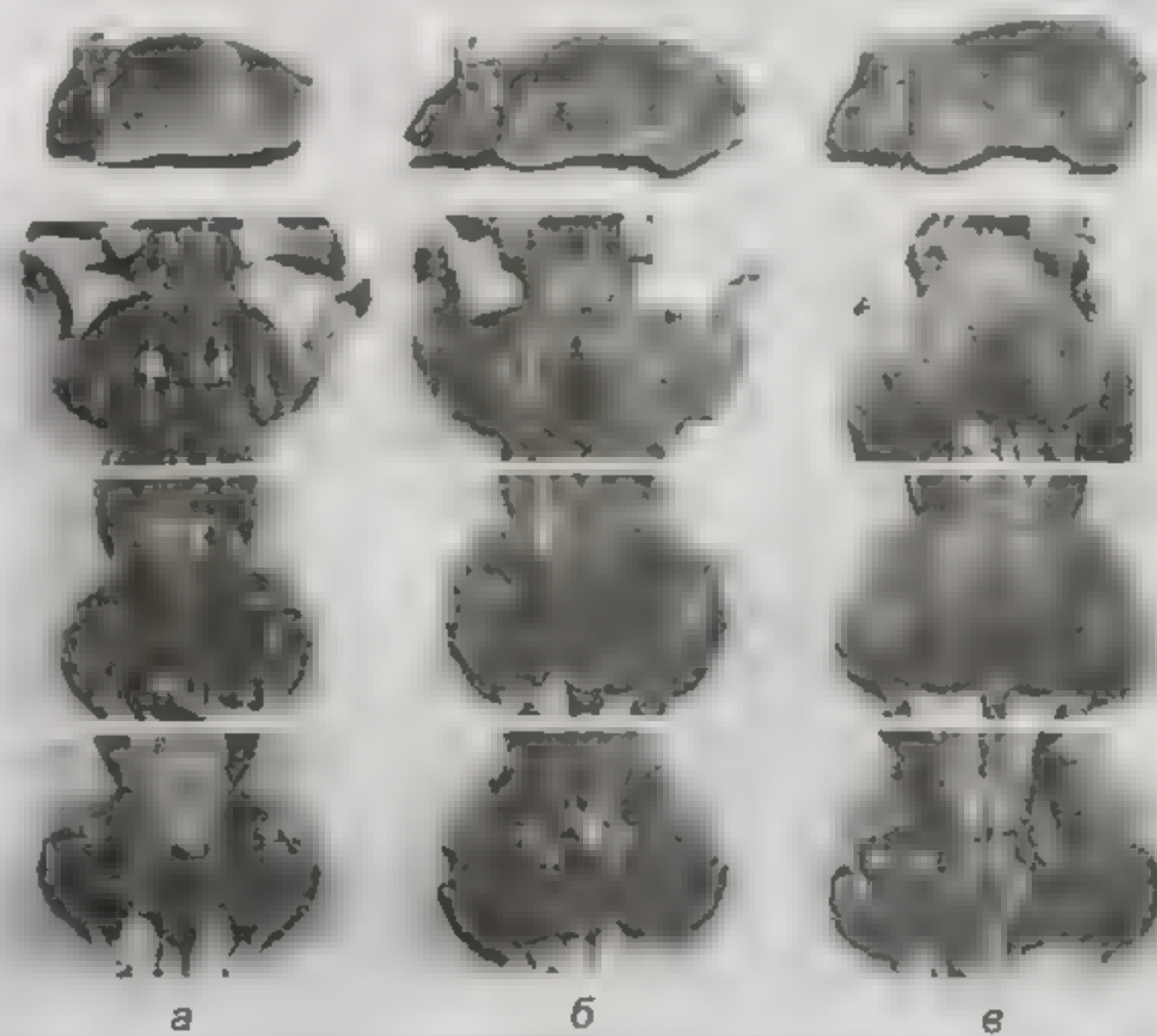
гипертрофии. Хотя применительно к этому мясному скоту используют термин "фенотип удвоенной мышечной массы", суммарное увеличение всех мышц составляет не более 40 % по сравнению с другими мясными породами, но и это, безусловно, неопределимо для мясного животноводства.

Способность миостатина ограничивать рост мышечной массы сразу привлекла к нему внимание как к потенциальной мишени для терапевтического вмешательства при дегенеративных заболеваниях, травмах и других патологиях мышечной системы, а также — для применения в спортивной медицине и спорте.

Было установлено, что миостатин по своей структуре относится к белкам типа TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta, трансформиру-



**РИСУНОК 3.9** — Бык породы бельгийская голубая. Наряду со значительным увеличением всех мышечных групп видно практически полное отсутствие подкожной жировой ткани



**РИСУНОК 3.10** — Обычная мышь (а) и мыши, гомозиготные по повреждению гена фактора GDF-8 (б, в)



ющий фактор роста-бета), которые представляют собой секретируемые факторы, необходимые как в ходе эмбриогенеза, так и во взрослом состоянии для тканевого гомеостаза.

Миостатин имеет общие структурные свойства с другими белками семейства TGF-beta:

- гидрофобное ядро в районе N-концевой части молекулы, которое служит как секреторный сигнал;
- консервативный блок из четырех аминокислот в С-концевой половине молекулы, являющийся сигналом для процессинга (протеолитического расщепления в процессе образования активного белка из предшественника большей длины);
- девять остатков цистеина в С-концевой части молекулы, необходимых для образования функционально активной вторичной структуры. После процессинга С-концевой домен, который становится функционально активным миостатином, остается нековалентно связанным с N-концевой частью молекулы, которую в данном случае называют пропептидом;
- миостатин, как и другие белки типа TGF-beta, секретируется в виде неактивного комплекса с пропептидом.

Процесс экспрессии миостатина, возможно, регулируется белком Titin-cap, так как установлено, что синтез этого белка уменьшает выход миостатина из клеток. Секретированный в виде комплекса с пропептидом миостатин неактивен, поскольку не может связываться со своим рецептором. Для проявления активности миостатин должен быть отделен от пропептида. Активация миостатина осуществляется в результате расщепления пропептида протеазами типа катепсина D.

Считается, что основная масса синтезированного миостатина проявляет свое действие аутокринным и паракринным образом, т. е. миостатин действует внутри синтезировавшей его клетки и в ближайшем окружении. Но недавно в экспериментах *in vivo* доказана возможность проявления его активности эндокринным образом, т. е. системное воздействие локально синтезированного миостатина на все мышечные группы.

Для проявления своего действия миостатин должен связаться с соответствующим ему рецептором. Показано, что миостатин взаимодействует с рецепторами активина ActRIIB. Мыши с измененными рецепторами ActRIIB, неспособными при связывании миостатина передавать сигнал внутрь клетки, также обладают увеличенной мускулатурой, как и миостатин-ноль мыши.

В эмбриогенезе экспрессия гена миостатина начинается в прогениторных клетках миогенной линии и продолжается во взрослых аксиальных и параксиальных мышцах. При этом уровень синтеза миостатина различен в разных скелетных мышцах.

Последующие исследования обнаружили экспрессию гена миостатина в ряде других тканей. Показано, что миостатин находится в кардиомиоцитах и волокнах Пуркине в сердце, синтез мРНК миостатина обнаружен в молочных железах и адипоцитах.

Можно предполагать, что половые различия в количестве секретируемого миостатина, наряду с другими факторами, влияют на половой диморфизм в развитии скелетной мускулатуры. При одинаковом уровне синтеза мРНК миостатина, т. е. уровне экспрессии гена миостатина, уровень секретированного миостатина выше у женщин, чем у мужчин.

Поскольку начавшаяся в эмбриогенезе экспрессия гена миостатина продолжается в постнатальных мышцах и мышцах взрослого организма, то миостатин, по-видимому, играет существенную роль на всех стадиях миогенеза и в тканевом гомеостазе скелетной мускулатуры во взрослом состоянии при воздействии различных функциональных стимулов, включая обездвиживание.

Активация генов MyoD и Myf5 дает начало миогенной линии клеток, прогениторные клетки (клетки-предшественники) дают начало миобластам. Активация гена миогенина коммитирует миобласты к последующей дифференцировке и пролиферации. Миостатин, активируя ген p21 и синтез Smad-белков, ограничивает (или останавливает) пролиферацию миобластов. Миобласты, прекратившие деление, переходят к стадии морфогенеза, т. е. к закладке предшественников мышечных волокон — myotubes. Взаимодействуя друг с другом, они выстраиваются в цепочки и сливаются в вытянутые многоядерные клетки (синцитии). После слияния начинаются дифференцировка мембран, биохимическая и цитоплазматическая дифференцировка, в результате чего возникают окончательно сформированные зрелые мышечные волокна.

Зрелые мышечные волокна являются продуктом конечной дифференцировки, т. е., ни они сами, как структура в целом, ни клеточные ядра внутри волокон не могут делиться и рост и регенерация мышц осуществляются благодаря пролиферации клеток-сателлитов. Клетки-сателлиты имеют размеры, близкие к размерам клеточных ядер мышечных волокон и, как и эти ядра, нахо-



дятся на периферии мышечных волокон. Только электронная микроскопия позволила установить, что они физически отделены от зрелых мышечных волокон и находятся между сарколеммой и базальной мембраной.

В мышечных волокнах количество питопазмы, приходящееся на одно ядро, находится в определенных достаточно узких пределах (мионуклеарный домен). Увеличение размеров волокна (гипертрофия) достигается благодаря слиянию пролиферирующих клеток-сателлитов с волокном, так что размеры мионуклеарного домена остаются в тех же пределах, что и до гипертрофии. Стимулом для деления (пролиферации) клеток-сателлитов у взрослых организмов является прежде всего травма, в том числе на уровне отдельного мышечного волокна. Выходя из состояния покоя, клетки-сателлиты начинают экспрессировать миогенные маркеры, т. е. активируются гены, характерные для миобластов. В процессе регенерации поврежденных скелетных мышц клетки-сателлиты сливаются с существующими мышечными волокнами (гипертрофия) или между собой, создавая новые волокна (гиперплазия).

Определяя долю клеток-сателлитов в мышечной ткани, удобнее сопоставлять миофибриллы и клетки-сателлиты по числу ядер, поскольку мышечные волокна многоядерны. Во взрослом состоянии ядра клеток-сателлитов составляют 2—7 % общего числа ядер в различных мышцах. При рождении ядра клеток-сателлитов составляют около 30 % общего числа ядер в мышцах нижних конечностей. Эти неонатальные клетки-сателлиты пролиферируют и сливаются с растущими мышечными волокнами, принося в них дополнительные ядра в ходе постнатального роста скелетных мышц.

В ответ на миотравму клетки-сателлиты активируются и пролиферируют. Часть клеток после деления возвращается в состояние покоя (для восстановления пула клеток-сателлитов). Основная часть клеток в результате хемотаксиса мигрирует к поврежденным участкам и в зависимости от степени повреждения или сливается с поврежденным мышечным волокном или клетки-сателлиты сливаются друг с другом, образуя новые волокна. Ядра недавно слившихся клеток-сателлитов находятся в центре волокон. По мере восстановления внутриклеточных структур волокна они мигрируют к периферии.

Таким образом, клетки-сателлиты обеспечивают поддержание функционального состояния скелетных мышц взрослого организма. Они не-

обходимы для восстановления поврежденных мышечных волокон и являются источником дополнительных ядер при гипертрофии мышц в результате тренировочных занятий. Гипертрофия и(или) гиперплазия скелетных мышц у животных с отсутствием функционально активного миостатина доказывает, что миостатин влияет на пролиферацию клеток-сателлитов, поскольку постнатальный рост мышц и увеличение числа ядер в мышечных волокнах в процессе развития до взрослого состояния происходит за счет пролиферации клеток-сателлитов.

При активации клеток-сателлитов (выход из состояния покоя) в них начинают работать гены, характерные для миобластов и, таким образом, клетки-сателлиты становятся миобластами. Это означает, что степень пролиферации клеток-сателлитов во взрослых мышцах также ограничивается миостатином, как и пролиферация миобластов в эмбриогенезе. Показано, что и белок TGF-beta ингибирует пролиферацию клеток-сателлитов в культуре.

Роль миостатина в гомеостазе зрелых мышечных волокон в полной мере пока не выяснена, но имеется ряд работ по исследованию уровня синтеза как мРНК миостатина, так и самого миостатина в мышцах во взрослом состоянии на животных моделях и у человека при различных физиологических состояниях.

Так, системная сверхэкспрессия миостатина у мышей в течение двух недель приводит к потере свыше 30 % общей массы тела и 50 % мышечной массы, т. е. картина практически идентичная синдрому кахексии у человека. Установлено, что миостатин может действовать эндокринным образом. Введение ингибиторов миостатина пропептида или фоллистатина значительно замедляет потерю мышечной массы при повышенном уровне миостатина.

Также важно отметить, что наряду с потерей мышечной массы происходит практически полная потеря подкожного жира, что также согласуется с данными о влиянии миостатина на дифференцировку адипоцитов.

У людей разных возрастных категорий уровень миостатина в сыворотке крови наиболее высок у мужчин и женщин старше 72 лет и коррелирует со степенью саркопении. У мужчин и женщин среднего возраста уровень миостатина в сыворотке в свою очередь выше по сравнению с молодыми людьми. Индексы чистой массы тела и мышечной массы тела обратно пропорционально коррелируют с сывороточным миостатином



во всех возрастных категориях. Эти данные позволяют рассматривать миостатин не просто как биомаркер возрастной саркопении, но как супрессор мышечной массы.

Внутримышечная и сывороточная концентрации миостатина увеличены у больных СПИДом в стадии, когда наблюдается потеря мышечной массы. При этом концентрация миостатина обратно пропорционально коррелирует с индексом чистой массы тела. Эти результаты показывают, что миостатин вносит вклад в потерю мышечной массы при СПИДе.

В прямых экспериментах на крысах выявлено, что потеря мышечной массы, происходящая при космическом полете, связана с увеличением уровня миостатина в скелетных мышцах (2—5-кратное в различных мышцах к 17-му дню полета). Эти результаты показывают, что миостатин один из основных элементов в многофакторной патофизиологии происходящей в условиях космического полета мышечной атрофии.

В наземных исследованиях с участием людей установлено, что к 25-му дню неподвижного режима (в качестве модели космического полета) уровень миостатина повышается на 12 %.

Иммобилизация мышц у мышей приводит к увеличению концентрации мРНК миостатина (экспрессии гена миостатина) в обездвиженных мускулах уже через 24 ч эксперимента, хотя потеря мышечной массы начинается лишь после третьего дня. Наиболее неожиданный результат, полученный в этих экспериментах, состоял в том, что синтез миостатина значительно различался в мышцах, содержащих различные изоформы (варианты) тяжелой цепи миозина. При иммобилизации синтез миостатина значительно возрастал в быстросокращающихся мышечных волокнах, которые атрофировались к седьмому дню на 17 %, в то время как *m. soleus*, в которой синтез миостатина не обнаруживался, атрофировалась к тому же дню на 42 %. *M. soleus* состоит только из волокон типов I и IIa, тогда как *m. gastrocnemius* и *t. plantaris* представляют собой типы IIb/x и IIb, хотя и содержат типы I и IIa. Единственно приемлемое объяснение этого феномена — воздействие миостатина, синтезированного *m. gastrocnemius* и *m. plantaris*, на *m. soleus*, т. е. эндокринное воздействие.

Другое объяснение состоит в том, что синтез миостатина коррелирует с типом волокон, т. е. синтез миостатина при иммобилизации мышц у мышей коррелирует с изоформой тяжелой цепи миозина IIb.

На модели мышечной дистрофии Дюшенна (мышцы линии *mdx*) показано, что блокада эндогенного миостатина путем внутрибрюшинных инъекций антител к миостатину в течение трех месяцев приводит к увеличению мышечной массы, размеров и силы мышц. Гибриды мышей линии *mdx* с миостатин-ноль мышами имеют значительно лучшее состояние мускулатуры, чем исходные мыши линии *mdx*. Нормализация состояния мышц у мышей линии *mdx* путем блокады миостатина или скрещивания с миостатин-ноль мышами открывает новые возможности для лечения патологий, сопровождающихся потерей мышечной массы.

Более сорока лет назад было высказано предположение о существовании тканеспецифических ингибиторов — кейлонов (*chalone*), которые, синтезируясь данной тканью, ингибируют ее рост и, таким образом, поддерживают адекватную массу этой ткани. Это предположение впоследствии подтвердилось в случае скелетной мускулатуры.

Очевидно, что искусственное ингибирование активности миостатина повлечет за собой революционные изменения в медицине и спорте и, возможно, будет широко использоваться в терапевтических целях. С 2008 г. применение ингибиторов миостатина в спорте запрещено.

## ДИУРЕТИКИ И ДРУГИЕ МАСКИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА (КЛАСС S 5)

Согласно Списку запрещенных веществ и методов (2008), маскирующие агенты включают диуретики, эпитестостерон, пробенецид, ингибиторы 5-альфа-редуктазы (например, финастерид, дутастерид), заменители плазмы (например, альбумин, декстран, гидроксипропил крахмал) и другие субстанции со схожими биологическими эффектами.

Диуретики в Списке запрещенных веществ и методов (2008) представлены препаратами ацетазоламид, амилорид, буметанид, канренон, хлорталидон, этакриническая кислота, фуросемид, индапамид, метолазон, спиронолактон, тиазиды (например, бендрофлюметиазид, хлоротиазид, гидрохлоротиазид), триамтерен, а также другими субстанциями со схожей химической структурой или схожими биологическими эффектами (за исключением дросперинона, который не запрещен). В отношении диуретиков отмечается, что разрешение на их терапевтическое использование не действует, если в моче спортсмена кроме



диуретика содержится другая запрещенная субстанция в пороговой или субпороговой концентрации.

**Диуретики (мочегонные средства)** — лекарственные средства разного химического строения, которые способствуют увеличению образования и выделения мочи. В связи с тем что в механизме мочегонного действия большинства препаратов главная роль принадлежит увеличению экскреции из организма солей, лекарственные средства этой группы еще называют салуретиками (лат. *sal* — соль).

История диуретиков достаточно интересна. Отеки привлекали к себе внимание уже с древних времен. На протяжении всего времени существования медицины велись интенсивные поиски органических и неорганических веществ, которые сегодня мы относим к группе диуретиков. Поиски эти были малоуспешными, и к началу XX в. медицина имела в своем арсенале очень слабые препараты — каломель, морской лук и др. В дальнейшем также использовались малоэффективные (близкие к кофеину) препараты. Только в 1919—1920 гг. случайно, вследствие врачебной ошибки, было выявлено мочегонное действие применявшихся при лечении сифилиса ртутных соединений. Это были первые высокоактивные диуретики, однако они обладали значительной токсичностью. Сейчас мочегонные ртутные препараты не используются, но их изучение сыграло огромную роль в развитии современных представлений о мочегонном и внепочечном механизмах действия диуретиков. Благодаря этим данным, начиная с 1960-х годов, в необычно короткие сроки созданы, используются в практической работе и конструируются по заранее predetermined свойствам десятки групп диуретиков с различным механизмом действия.

Амилорид был выделен в 1966 г. в результате поискового скрининга на антикалийуретическую активность 25 тыс. целенаправленно синтезированных соединений. Создание тиазидов и других современных диуретиков связано с наблюдениями, в ходе которых обнаружено, что у больных, получавших сульфаниламиды, развивался метаболический ацидоз с ощелачиванием мочи. Установлено, что эти препараты вызывают диурез с выделением натрия бикарбоната. Понимание возможной пользы этого диуретического эффекта привело к созданию ацетазоламида и позднее — тиазидов.

Когда был синтезирован конкурент ацетазоламида дихлорфенамид, обнаружили, что он в большей степени увеличивает экскрецию натрия

хлорида относительно экскреции натрия бикарбоната. Это изменение оказалось желательным, указывающим на механизм действия, отличный от ингибирования карбоангидразы. Дальнейшие модификации молекулы привели к созданию дисульфоамилохлоранилина, хотя и слабого диуретика, но послужившего основой для синтеза циклического соединения хлортиазида (первого тиазида). Это соединение мало влияло на активность карбоангидразы, но селективно подавляло реабсорбцию натрия хлорида в дистальных канальцах. На базе тиазидов в дальнейшем были созданы петлевые диуретики.

Следует отметить, что учеными бывшего СССР — физиологами, фармакологами и клиницистами Е. Б. Берхиным, А. В. Виноградовым, А. Г. Гинецинским, Г. А. Глезером, О. М. Елисеевым, А. А. Лебедевым, А. К. Мерзоном, Ю. В. Наточиным, М. Я. Ратнером, Б. А. Сидоренком, Е. М. Тареевым и др. — был внесен существенный вклад в изучение механизма действия мочегонных средств и особенностей применения их при различных заболеваниях.

Из всех диуретиков в спорте чаще всего используют фуросемид, за применение которого в 1988 г. были дисквалифицированы, в частности, болгарские тяжелоатлеты М. Граблев и А. Генчов.

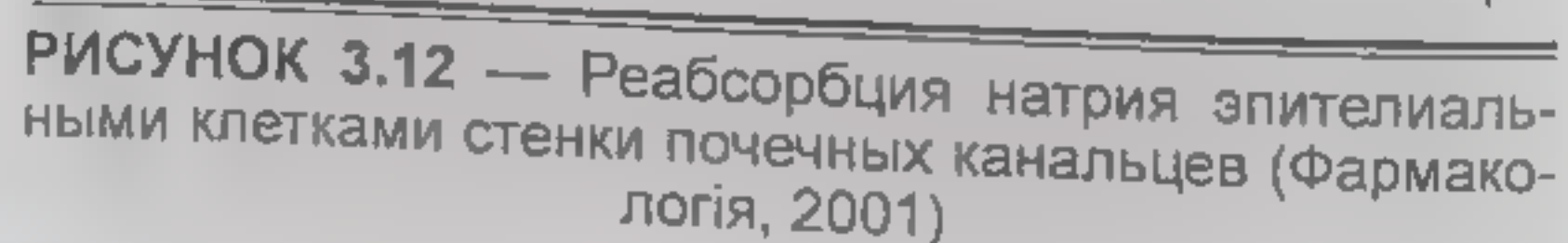
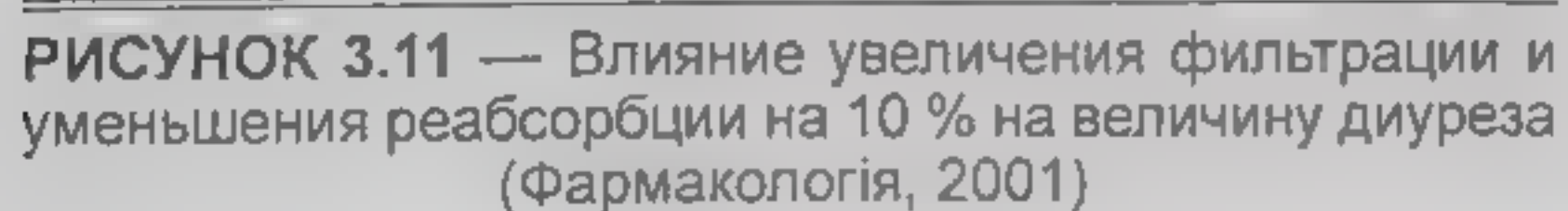
Главным в механизме действия мочегонных средств является их влияние на почки, структурно-функциональную единицу — нефрон, на те процессы, которые осуществляются в нем (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, секреция).

Чтобы понять механизм действия мочегонных средств вкратце рассмотрим процесс образования мочи. Каждая почка содержит около 1 млн несобобщающихся между собой образований — нефронов, состоящих из сосудистого клубочка (гломерула), капсулы клубочка и канальцев. В почечном сосудистом клубочке происходит фильтрация плазмы из капилляров в полость капсулы. Эндотелий капилляров не пропускает форменных элементов крови и белки. Фильтрат называют первичной мочой, которая из клубочка через капсулу поступает в канальцы почек. Для фильтрации в почках необходимо, чтобы артериальное давление в капиллярах клубочков превышало онкотическое давление плазмы крови. С уменьшением артериального давления фильтрация в клубочках уменьшается, с увеличением, наоборот, увеличивается. Скорость клубочковой фильтрации зависит не только от кровоснабжения почек, но и от количества функционирующих нефронов.



Реабсорбция натрия в канальцах почек осуществляется следующим образом (рис. 3.12). Из просвета канальца через апикальную мембрану  $\text{Na}^+$

Около 70—80 % общего профильтрованного количества  $\text{Na}^+$  реабсорбируется в проксимальных канальцах, за ним пассивно реабсорбируются вода и  $\text{Cl}^-$ . С помощью карбоангидразы осуществляется реабсорбция гидрогенкарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ). Точкой приложения мочегонных средств может быть проксимальный отдел нефрона, однако их действие незначительно, поскольку уменьшение





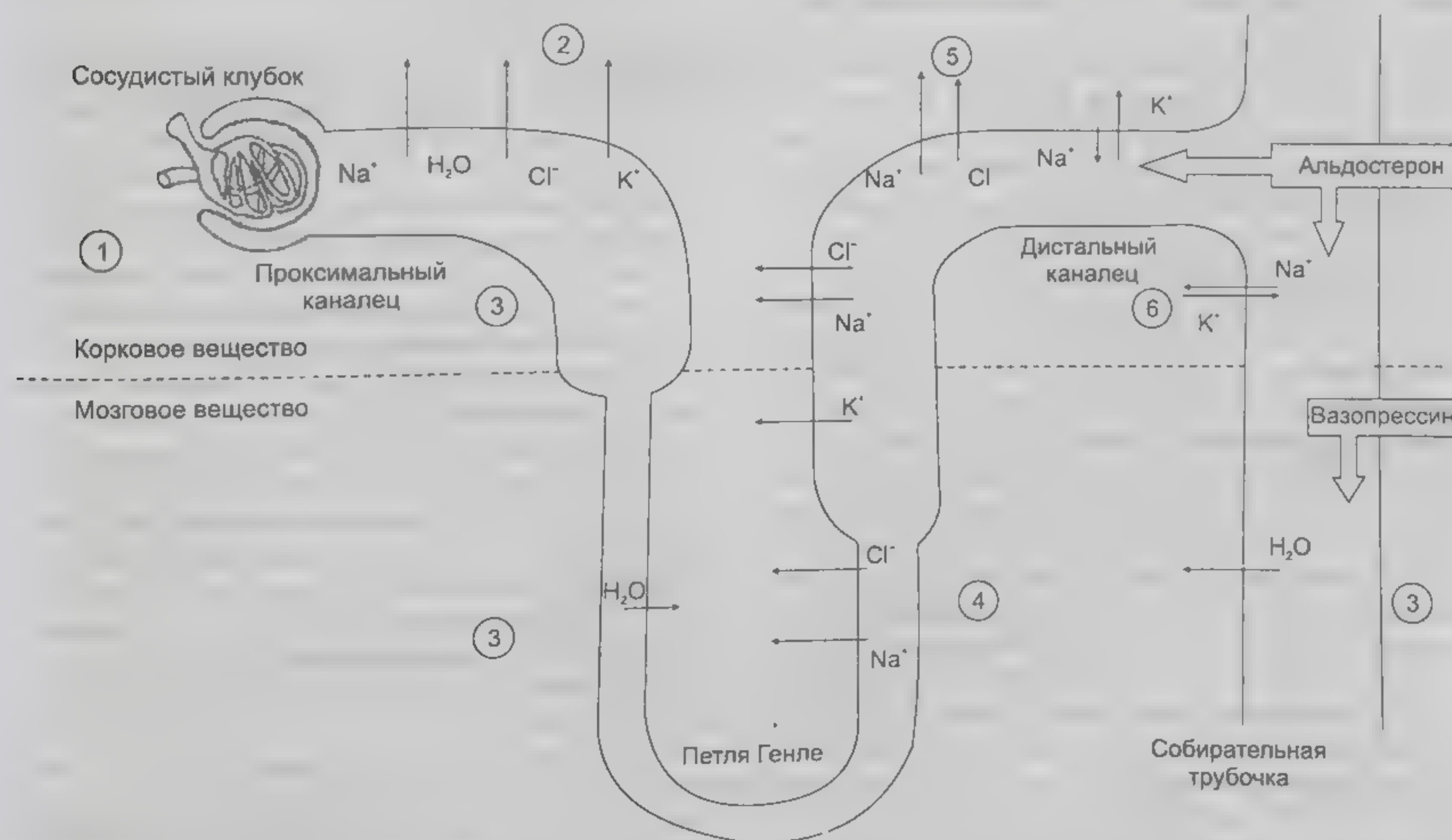
реабсорбции в проксимальном канальце влечет компенсаторное увеличение ее в петле нефрона и дистальном канальце.

В петле нефрона осуществляется активный транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , стенка ее непроницаемая для воды. Мочегонные средства, которые действуют преимущественно в этом отделе нефрона, называют петлевыми. Блокада реабсорбции натрия в этом отделе вызывает наибольший натрийурез (рис. 3.13).

Мочеобразование завершается в дистальном отделе нефрона и собирательных трубках. Транспортные процессы здесь контролируются гормональными влияниями. Проявляется натрий-задерживающее действие минералокортикоида альдостерона и водозадерживающее — антидиуретического гормона (вазопрессина). Осуществляется пассивная секреция  $\text{K}^+$  из клеток нефрона через апикальную мембрану по электрохимическому градиенту. Дистальный каналец и собирательные трубочки могут также быть точкой приложения мочегонных средств (антагонисты альдостерона, триамтерен и другие), однако они являются малоэффективными. Блокирование реабсорбции  $\text{Na}^+$  в этом отделе, когда уже реабсорбировалась около 90 % профильтрованного  $\text{Na}^+$ , может увеличить его

экскрецию лишь на 2—3 % — фильтрационного заряда. Транспорт натрия в почках регулируют также другие факторы. Это предсердный натрийуретический гормон, который выделяется из предсердий при их растяжении, что вызывает увеличение скорости клубочковой фильтрации и угнетение реабсорбции натрия в собирательных трубках. Кроме того, существует натрийуретический гормон — низкомолекулярное соединение поступающее в кровь при стимуляции волюморцепторов и подобно убаину блокирует  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу в почках, что уменьшает реабсорбцию  $\text{Na}^+$ . К веществам, которые выполняют роль потенциальных регуляторов экскреции натрия, относят эстрогены, соматотропин, инсулин (увеличивают реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ), прогестерон, паратиреоидин, глюкагон (уменьшают реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ). Локально действуют также факторы, которые образуются в почках (кинины, простагландины, допамин и др.).

Учитывая принципы функционирования системы мочеобразования становится понятным, что лекарственные средства, которые стимулируют мочеобразование, могут непосредственно влиять на мочеобразовательную функцию почек или изменять их гормональную регуляцию.



**РИСУНОК 3.13** — Схема нефрона и локализация действия диуретиков (Фармакология, 2001).  
1 — ксантины; 2 — диакарб; 3 — маннит; 4 — фуросемид, кислота этакриновая; 5 — дихлотиазид; 6 — спиролактон, триамтерен



Применение мочегонных средств, в первую очередь как средств симптоматической терапии, направленное на уменьшение отеков, имеет также важное патогенетическое влияние на сложную цепь реакций при болезнях, которые сопровождаются задержкой солей и воды в организме.

В арсенале мочегонных средств насчитывается более 20 препаратов. Которому из них отдать предпочтение в той или иной ситуации, должны помочь знания фармакокинетики, механизма действия, возможные побочные эффекты и другое.

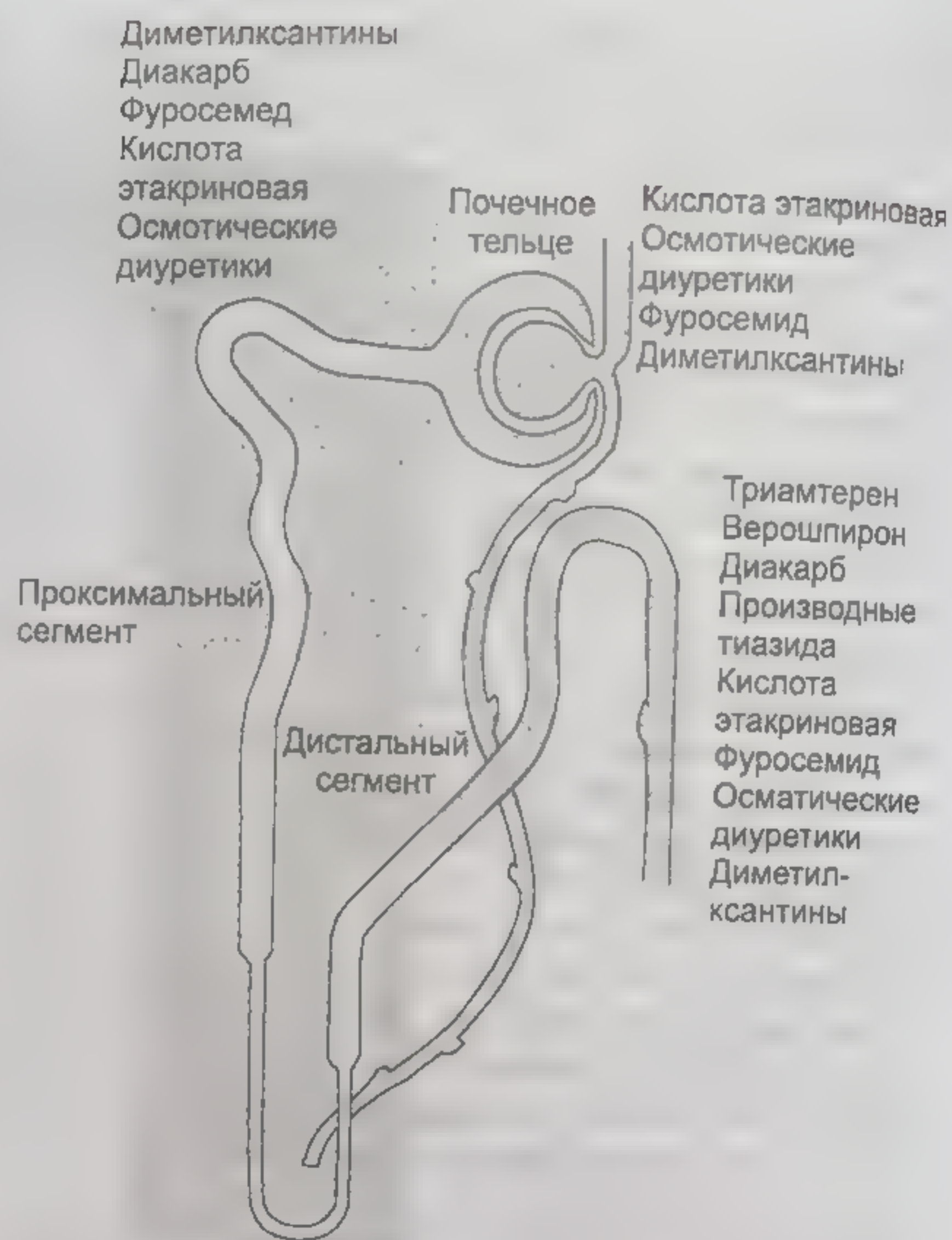
Совершенной классификации, которая бы учитывала все аспекты действия мочегонных средств, сегодня нет. Мочегонные средства, имея разное химическое строение, отличаются по локализации, механизму, силе действия, скорости наступления эффекта, его длительности, побочным действиям. В течение длительного времени классификация мочегонных средств основывалась на их химическом строении. Сделаны попытки классифицировать диуретики по характеру их влияния на почки. Однако многим мочегонным средствам свойственно также и внепочечное действие. Попытки классифицировать мочегонные средства по их способности влиять на тот либо иной отдел нефрона также связаны с трудностями. На схеме (рис. 3.14) видно, что некоторые из этих средств (ксантины, фуросемид, кислота этакриновая, осмотические мочегонные и др.) действуют на всем протяжении нефрона. Поэтому мочегонные средства рационально классифицировать на основе механизма их действия.

В зависимости от фармакодинамики современные мочегонные средства делят на три группы: салуретики, калийсберегающие диуретики, осмотические диуретики.

К салуретикам относят производные тиазида (гидрохлортиазид, циклометиазид), тиазидоподобные (клопамид, хлорталидон), петлевые мочегонные (фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, буметанид), ингибиторы карбоангидразы (диакарб).

К калийсберегающим мочегонным средствам относят триамтерен, амилорид и спиронолактон, эплеренон, которые увеличивают выделение натрия и незначительно влияют на экскрецию калия.

Осмотические диуретики (маннит, мочеви́на), увеличивая осмотическое давление в канальцах, препятствуют реабсорбции воды. Однако следует отметить, что такая систематизация не включает мочегонных средств, которые влияют на кровообращение в почках, она мало ориентирована на механизм действия препаратов.



**РИСУНОК 3.14** — Точки приложения действия мочегонных средств на разных уровнях нефрона (Фармакология, 2001)

Для лучшего понимания действия современных мочегонных средств рекомендуется классификация, которая учитывает не только механизм, но и локализацию их действия.

1. По локализации и механизму действия.

1. Средства, действующие на уровне клеток почечных канальцев.

1.1. Средства, действующие на уровне апикальной мембраны.

1.1.1. Конкурирующие за переносчик натрия, или неконкурентные антагонисты альдостерона — триамтерен, амилорид.

1.1.2. Конкурирующие антагонисты альдостерона — спиронолактон, эплеренон.

1.2. Средства, действующие на уровне базальной мембраны.

1.2.1. Ингибиторы карбоангидразы — диакарб.

1.2.2. Тиазидные диуретики — гидрохлортиазид, циклометиазид.

1.2.3. Тиазидоподобные диуретики — хлорталидон, клопамид, индапамид.



1.2.4. Петлевые диуретики — фуросемид, кислота этакриновая, буметонид, торасемид.

2. Осмотически активные диуретики — маннит, мочеви́на.

3. Средства, увеличивающие кровообращение в почках — ксантины, аминофиллин, эуфиллин и др.

4. Препараты лекарственных растений — хвоща полевого, листьев толокнянки, березовых почек, листьев ортосифона, листьев брусники, листьев и стеблей леспедезы головчатой, листьев мучницы, ягод земляники и др.

С клинической точки зрения практическое значение при выборе препарата имеют сила, скорость наступления и длительность действия. Поэтому мочегонные средства классифицируют следующим образом.

#### II. По силе действия.

1. Сильные мочегонные средства — фуросемид (лазикс), торасемид (трифас), кислота этакриновая (урегит), клопамид (бринальдикс), осмодиуретики (маннит, мочеви́на) и др.

2. Средние мочегонные средства — тиазиды. гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлортиазид), циклометиазид и тиазидоподобные — хлорталидон (оксодолин, гигротон) и др.

3. Слабые мочегонные средства — спиронолактон (верошпирон, альдактон), диакарб (ацетазоламид), триамтерен (птерофен), амилорид, ксантины аминофиллин (эуфиллин), препараты лекарственных растений (листья толокнянки, листья ортосифона, березовые почки и др.).

#### III. По скорости наступления мочегонного эффекта.

1. Быстрого (экстренного) действия (30—40 мин) — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, маннит, мочеви́на, триамтерен.

2. Среднего действия (2—4 ч) — диакарб, эуфиллин, амилорид, циклометиазид, клопамид, хлорталидон и др.

3. Медленного действия (2—4 сут) — спиронолактон, эплеренон.

#### IV. По продолжительности мочегонного эффекта.

1. Короткого действия (4—8 ч) — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, маннит, мочеви́на и др.

2. Средней длительности (8—14 ч) — диакарб, триамтерен, гидрохлортиазид, клопамид, эуфиллин и др.

3. Продолжительного действия (несколько суток) — хлорталидон, спиронолактон, эплеренон.

#### Лекарственные средства, действующие на уровне клеток почечных канальцев

К средствам, которые нарушают транспорт натрия через апикальную мембрану клеток почечных канальцев, относятся триамтерен, амилорид, спиронолактон, эплеренон. Они действуют на уровне дистального отдела нефрона. Это препараты, которые уменьшают процессы физиологической реабсорбции натрия и воды.

**Триамтерен** (птерофен); химическая структура 2,4,7,-триамино-6-фенилптеридин — производное птеридина, подобного фолиевой кислоте.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике. Эффект наступает через 15—20 мин и длится 6—8 ч. Максимальная концентрация в крови определяется через 1,5—2 ч. Выводится почками. Интенсивно секретируется в проксимальном отделе нефрона. Период полувыведения 45—70 мин.

**Фармакодинамика.** В связи со схожестью молекулы триамтерена с гидратированным ионом натрия препарат взаимодействует по принципу конкуренции с белком-переносчиком, что уменьшает поступление натрия из просвета канальца внутрь клетки. Уменьшение внутриклеточного пула натрия отрицательно сказывается на активном транспорте его через базальную мембрану. Выводятся также ионы хлора и мочеви́ная кислота.

Особенностью препарата является то, что он не влияет на экскрецию ионов калия с мочой. При этом концентрация калия в плазме крови не уменьшается, что позволяет при необходимости применять триамтерен вместе с сердечными гликозидами. Препарат уменьшает экскрецию магния и кальция. Триамтерен не влияет на кислотно-основное равновесие. Его действие не зависит от содержания альдостерона в плазме крови.

Препарат несколько усиливает выделение мочеви́ной кислоты, происходят определенные нарушения обмена фолиевой кислоты, что необходимо учитывать при назначении препарата беременным, детям раннего возраста.

**Показания к применению:** для предупреждения гиперкалиемии применяют с петлевыми и тиазидными диуретиками. Выпускают препараты триампур композитум и диуретидин, которые содержат триамтерен и гидрохлортиазид.

**Побочные эффекты:** гиперкалиемия, диарея, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, азотемия, судороги в нижних конечностях.

**Клопамид** (бритальдикс); химическая структура 4-хлор-N-(цис-2,6-диметилпиперидино)-3-сульфамойлбензамид. Относится к тиазидоподобным диуретикам.



**Фармакокинетика.** Абсорбируется хорошо. После всасывания в пищеварительном канале эффект наступает через 1—2—4 ч, сохраняется до одних суток (18—20 ч). Выводится почками и кишечником.

**Фармакодинамика.** Уменьшает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах, частично в проксимальных, увеличивает выведение калия, магния.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия в составе комплексных препаратов (норматенс, кристепин, норматиск) и др.

**Побочные эффекты:** как у подобных тиазидных диуретиков.

**Индапамид** (арифон, индапрес, лорвас) занимает особое место; химическая структура 4-хлор-N-(2-метил-1-индолинил)-3-сульфамоилбензамид.

**Фармакокинетика.** Быстро и полностью абсорбируется в пищеварительном канале, максимальная концентрация достигается в крови через 1—2 ч. Около 70 % индапамида связывается с белками плазмы крови. Препарат метаболизируется печенью, выводится медленно, преимущественно почками, в виде метаболитов (около 70 %), примерно 8 % в неизмененном виде. Индапамид выделяется также с грудным молоком. Период полувыведения около 18 ч.

**Фармакодинамика.** Препарат уменьшает реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте нефрона, увеличивает элиминацию натрия и хлора, в меньшей мере влияет на выведение ионов калия и магния. Действие на сосудистую стенку связано с высокой липофильностью препарата. Антигипертензивное действие объясняют также снижением тонуса гладких мышц кровеносных сосудов вследствие изменения трансмембранного потока ионов кальция, уменьшением чувствительности сосудистой стенки. Стимулирует синтез веществ, обладающих вазодилатационной активностью (простагландин E<sub>2</sub> и простагландин Ia). Отмечено снижение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка, не влияет на обмен липидов и углеводов.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия.

**Побочные эффекты:** гипокалиемия, гипонатриемия, ортостатическая гипотензия, редко — лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, тошнота, запор, сухость во рту, головокружение, астения, парестезия, головная боль, возможны реакции гиперчувствительности (макулопапулезная сыпь, пурпура и др.).

**Амилорид** (гипертас); химическая структура N-амидино-3,5-диамино-6-хлорпиразинкарбоксамида гидрохлорид.

**Фармакокинетика.** При внутреннем применении абсорбируется 50 % препарата. Эффект наступает через 2 ч и длится 24 ч. Препарат не биотрансформируется, выделяется почками.

**Фармакодинамика.** По мочегонному действию и клиническому применению близок к триамтерену, однако имеет антигипертензивный эффект.

**Показания к применению:** как калийсберегающий препарат используют самостоятельно и в комбинации с другими препаратами. Препарат модулетик содержит амилорид и гидрохлортиазид.

**Побочные эффекты:** гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль.

**Спиронолактон** (верошпирон, альдактон); химическая структура γ-лактон-3-(3-оксо-7α-тиоацетил-17β-окси-4-андростен-17α-ил)пропионовой кислоты. Как видно из названия, спиронолактон по структуре подобен минералокортикоиду альдостерону.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике. Эффект наступает через 2—3 сут и длится 2—4 сут. Быстро метаболизируется в печени, вследствие чего образуется активный метаболит канренон. Может кумулироваться при недостаточной функции печени, а также у людей пожилого возраста.

**Фармакодинамика.** Спиронолактон, как и триамтерен, нарушает реабсорбцию натрия внутри клетки стенки почечных канальцев. Однако механизм его действия несколько отличается. Он препятствует взаимодействию альдостерона с ядерным хроматином, вследствие чего блокируется ДНК-зависимый синтез информационной РНК, которая, поступив на рибосомы, обеспечивала бы синтез белка — переносчика натрия (пермеазы). Уменьшение реабсорбции натрия способствует повышенному его выделению из организма; выводит также хлор. В связи с этим спиронолактон часто называют конкурентным антагонистом альдостерона, поскольку его действие проявляется благодаря блокаде действия этого гормона. С учетом такого механизма эффект наступает только на 2—5-й день от начала приема препарата. Как и триамтерен спиронолактон практически не влияет на выделение из организма калия, магния, эффективен при ацидозе и алкалозе.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени с отечно-асцитическим синдромом.



мом. Препарат наиболее эффективен в случаях гиперальдостеронизма (опухоли почек, хроническая сердечная недостаточность и пр.).

**Побочные эффекты:** головокружение, сонливость, кожные высыпания, гиперкалиемия, гинекомастия.

**Эплеренон** (инспра) обладает подобным спиролактону специфическим действием, показаниями к назначению, побочными эффектами. Вместе с тем отмечают большую диуретическую активность эплеренона.

### Ингибиторы карбоангидразы

**Диакарб** (ацетозоламид, фонурит, диамокс), производное сульфаниловой кислоты — 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в пищеварительном канале. Через 1,5—2 ч накапливается в корковом веществе почек в концентрации, которая превышает ее в плазме крови в 2—3 раза. Эффект наступает через 1—1,5 ч, максимальный — через 2—4 ч, длится 6—12 ч.

Выделяется преимущественно почками путем секреции в проксимальном канальце. Период полувыведения 100 мин.

**Фармакодинамика.** Фермент карбоангидраза играет важную роль в функции почек. В клетках почечных канальцев под ее влиянием из воды и диоксида углерода образуется угольная кислота, которая диссоциирует на  $H^+$  и  $HCO_3^-$ .



Ионы водорода, которые образовались в клетках почечных канальцев, проходят через апикальную мембрану в просвет канальцев в обмен на  $Na^+$ . Водород, поступивший в просвет канальцев (рис. 3.15), реагирует с  $HCO_3^-$ , образуя угольную кислоту, которая распадается на  $CO_2$  и  $H_2O$ . Кроме того, в просвете канальцев образуются  $NaH_2PO_4$  и  $NH_4Cl$ . Способность почек секретировать в мочу  $H^+$  и реабсорбировать  $HCO_3^-$  направлена на поддержание кислотно-основного равновесия. В клетках канальцев реабсорбированный  $Na^+$  реагирует с  $HCO_3^-$ , образуя  $NaHCO_3$ , который поступает через базальную мембрану в кровь для пополнения щелочных резервов крови.

При блокировании карбоангидразы эти процессы нарушаются. Уменьшается обмен  $H^+$  на  $Na^+$ , что нарушает транспорт натрия внутрь клетки. Вместо  $H^+$  из клеток начинает выходить  $K^+$  в обмен на реабсорбцию  $Na^+$ , а  $H^+$  задерживается. При этом на базальной мембране практически перестает действовать насос, с помощью которого осуществляется реабсорбция  $Na^+$  вместе с  $HCO_3^-$ .

Все это приводит к уменьшению реабсорбции  $Na^+$  и повышенному выделению его и воды из организма. Вместе с тем увеличиваются потери  $K^+$  и задерживается в организме  $H^+$ , что приводит к развитию гипокалиемии и ацидоза, при котором действие препарата уменьшается. Возникновению ацидоза способствует также уменьшенное образование и поступление в кровь  $NaHCO_3$ , как гидрогенкарбонатного буфера.

Способность блокировать карбоангидразу впервые была выявлена у стрептоцида, а затем и у других сульфаниламидов. Введение сульфаниламидной группы в гетероциклическое соединение значительно усиливает это действие.

**Показание к применению:** в качестве мочегонного средства диакарб не применяют, поскольку его диуретическое действие значительно уступает другим препаратам. Ацетазоламид как ингибитор карбоангидразы используют при проведении научных экспериментов. Применяют диакарб при глаукоме для уменьшения внутриглазного давления. Поскольку образование внутриглазной жидкости происходит с участием карбоангидразы, угнетение ее в ресничном теле уменьшает секрецию жидкости и ее отток. Образование цереброспинальной жидкости также осуществляется с помощью карбоангидразы, поэтому диакарб иногда используют для снижения внутричерепного давления.

**Побочные эффекты:** при длительном применении возможна гипокалиемия, поэтому необходимо проводить коррекцию препаратами калия. При



**РИСУНОК 3.15** — Процессы в почечных канальцах, направленные на поддержание кислотно-основного равновесия (Фармакология, 2001)



возникновении ацидоза диакарб следует отменить и вводить раствор натрия гидрогенкарбоната внутривенно.

### **Тиазидные диуретики**

**Гидрохлортиазид** (дихлортиазид, гипотиазид, нефрикс); химическая структура 6-хлор-7-сульфамойл-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид. Как и в состав диакарба, в препарат входит сульфонамидная группа.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике. Уже через 10 мин появляется в крови. Максимальная концентрация после однократного приема — через 45—60 мин, длительность действия 4—6 ч. Период полувыведения 5,6—14,8 ч в зависимости от дозы. Выводится почками путем секреции в проксимальных канальцах подобно мочевой кислоте и как результат конкуренции тормозит ее выделение из организма.

**Циклометиазид** (циклопентиазид, навидрекс); химическая структура 2-циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамойл-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид. Как видно из названия, циклометиазид по строению близок к гидрохлортиазиду, отличаясь лишь тем, что один из атомов водорода в положении С<sub>3</sub> замещен метилциклопентильным радикалом.

**Фармакокинетика.** Хорошо абсорбируется в пищевом канале. Мочегонный эффект наступает через 2—4 ч, максимум через 3—6 ч и длится 10—12 ч. Выводится почками путем секреции в канальцах.

**Фармакодинамика тиазидов.** Мочегонное действие тиазидов осуществляется в отличие от диакарба за счет не только частичного связывания карбоангидразы, но и угнетения активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, сукцинатдегидрогеназы, ферментов окисления неэстерифицированных жирных кислот. Нарушается обеспечение энергией натриевого насоса и уменьшается реабсорбция Na<sup>+</sup>, что способствует увеличению натрийуреза и диуреза. Одновременно повышается выделение калия, хлоридов, гидрогенкарбонатов, ионов магния, фосфатов. Тиазиды в обычных дозах существенно не нарушают кислотно-основное равновесие. При длительном введении препараты задерживают экскрецию ионов кальция.

Циклометиазид значительно активнее гидрохлортиазида, медленно выводится почками и поэтому длительнее действует.

Тиазиды обладают антигипертензивным эффектом. Механизм действия заключается в том, что они уменьшают объем крови. Содержание на-

трия и воды в стенке сосудов также уменьшается, что приводит к ее утончению и увеличению просвета сосудов. Уменьшается чувствительность адренорецепторов сосудов к катехоламинам, что также способствует расширению сосудов. При длительном введении тиазиды уменьшают выведение мочевой кислоты.

При несахарном диабете тиазиды проявляют парадоксальный эффект — значительно снижают диурез. Механизм такого действия точно не установлен, предполагают уменьшение жажды, увеличение фильтрационной способности почек, чувствительности рецепторов вазопрессина к вазопрессину при несахарном диабете.

**Побочные эффекты:** тиазиды при длительном применении вызывают гипокалиемию, поэтому следует увеличивать прием калия; секретируясь почками, по принципу конкуренции, тиазиды уменьшают выделение других веществ, в частности мочевой кислоты. Поэтому прием тиазидов больными с подагрой приводит к обострению болезни. В больших дозах тиазиды способны вызывать гипохлоремический алкалоз. У людей пожилого возраста тиазиды провоцируют скрытый сахарный диабет, вызывая гипергликемию. Отмечают также гиперхолестеролемию, гипертриацилглицеролемию.

### **Тиазидоподобные диуретики**

**Хлорталидон** (оксодолин, гигротон, салуретин); химическая структура 1-оксо-3-(3'-сульфамойл-4'-хлорфенил)-3-оксиизоиндолин. Как и гидрохлортиазид, в молекуле имеет сульфонамидную группу.

**Фармакокинетика.** Из пищеварительного канала всасывается медленно. Хорошо связывается с белками плазмы крови и эритроцитов. Эффект наступает через 2—4 ч, длится 2—3 сут. Экскретируется почками, однако после однократного приема в течение 4 сут выводится только 25—50 % принятой дозы. Частично выводится с желчью и калом. Общая экскреция с мочой составляет 65 %. Период полувыведения 44 ч.

**Фармакодинамика.** Как и другие тиазидоподобные диуретики, оказывает влияние на дистальный и проксимальный отделы канальцев. Повышает выделение натрия, хлора, калия, хлоридов, гидрогенкарбонатов.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия; в составе комплексных препаратов — с β-адреноблокатором атенололом (атенолол-Н, тенорет, тенорик и др.);

**Побочные эффекты:** аритмии.



### Петлевые диуретики

**Кислота этакриновая** (урегит); химическая структура 2,3-дихлор-4-(2-метил-1-оксобутил)-феноксисукусная кислота.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике. В крови связывается с белками. Эффект наступает через 20—40 мин, максимальный — через 1—2 ч, длится 4—8 ч. После внутривенного введения эффект наступает через 5—15 мин, максимальный — через 15—30 мин и длится 2—3 ч. Метаболизируется в печени. Выводится главным образом почками, около 30 % с желчью, 20 % — в неизмененном виде, около 40 % в виде метаболитов. В мочу препарат попадает благодаря фильтрации в клубочках и секреции в проксимальных канальцах. Период полувыведения 0,5—1 ч.

**Фармакодинамика.** Кислота этакриновая имеет высокую диуретическую активность, действует на уровне базальных мембран клеток канальцевого эпителия, преимущественно в восходящей части петли Генле. Препарат блокирует активность ферментов, которые участвуют в образовании энергии, необходимой для работы насосов, особенно того, который обеспечивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  на базальной мембране. Кислота этакриновая уменьшает чувствительность почек к вазопрессину. При длительном применении может снижать артериальное давление. Увеличивает выделение из организма хлоридов, бромидов, йодидов, что важно помнить при отравлении этими веществами.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия, отек легких, отек мозга, острые отравления, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, хроническая и острая почечная недостаточность.

**Побочные эффекты:** При длительном применении возможна гипокалиемия, гипомагниемия вследствие усиленного выделения  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , а также гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия (уменьшение секреции мочевой кислоты), обратимая ототоксичная гипергликемия. Возможны диспепсические явления, боль в пищеводе и толстой кишке (результат раздражающего действия препарата). После внутривенного введения может возникнуть боль по ходу вены, возможно развитие флебита. Поэтому препарат следует разводить в изотоническом растворе натрия хлорида и вводить в вену медленно.

**Фуросемид** (лазикс, фурантрил, дурафирид, фумаренид, фуросеид, фуросеид-рациофарм, фуросеид-фусид, гидро-рапид, йена-фуросеид-рациофарм, фусид, гидро-рапид, йена-фуросеид, эдемазе, сигазалур, дурафурид, фуросеид-стада, фузид и др.); химическая структура 4-хлор-

N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантраниловая кислота. Как и некоторые другие препараты этой группы, фуросемид содержит в своей молекуле сульфонамидную группу.

**Фармакокинетика.** Препарат на 50—75 % реабсорбируется в кишечнике. После приема внутрь эффект наступает через 30—60 мин, максимальный — через 1—2 ч и длится — 6—8 ч. После внутривенного введения эффект наступает через 5—10 мин, максимальный — через 20—60 мин, длится — 2—4 ч. Быстрое и мощное действие препарата дает возможность использовать его при неотложной терапии. Период полувыведения 30—60 мин.

Метаболизируется в печени. Выделяется почками путем фильтрации в клубочках и секреции. При почечной недостаточности период полувыведения значительно удлиняется (8—15 ч).

**Фармакодинамика.** Фуросемид оказывает разностороннее действие на клетки почечных канальцев. Он уменьшает активность ферментов (гексокиназы, малат- и сукцинатдегидрогеназы,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы), в связи с чем энергетическое обеспечение натриевого насоса становится недостаточным. Препарат угнетает активную реабсорбцию хлора и натрия в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Препарат увеличивает обратную проницаемость базальной мембраны клеток канальцев к  $\text{Na}^+$ . Это приводит к увеличению пассивного потока  $\text{Na}^+$  из внеклеточной жидкости, увеличивается внутриклеточный пул  $\text{Na}^+$ , что уменьшает поступление натрия из просвета канальцев. Препарат усиливает выделение калия, кальция, гидрокарбонатов, фосфатов, усиливает почечный кровоток. Фуросемид увеличивает уровень простагландинов и кининов, что способствует улучшению гемодинамики почек и усиливает натрийуретический эффект. Препарат задерживает в организме мочевую кислоту. Понижение артериального давления связано с натрийурезом и уменьшением чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам.

**Показания к применению.** В связи с мощной натрийуретической активностью фуросемид часто используют для дегидратационной терапии при отеке мозга и легких, а также для форсированного диуреза при отравлениях и интоксикациях. Препарат снижает артериальное давление, поэтому его применяют при гипертензии в комбинации с антигипертензивными средствами.

**Побочные эффекты:** при назначении больших доз может резко уменьшиться объем циркулирующей крови, что является достаточно опасным. При длительном применении могут возникнуть



гипокалиемию, гипохлоремия, метаболический алкалоз. Как результат уменьшения экскреции мочевой кислоты может обостряться подагра. После внутривенного введения больших доз возможен ототоксический эффект, особенно при почечной недостаточности и комбинированном применении с антибиотиками с ототоксическим действием (аминогликозиды, цефалоспорины), хотя ототоксичность препарата менее выражена, чем у кислоты этакриновой. Отмечают гиперлипидемию, гипергликемию.

**Буфенокс** (буметонид); химическая структура 3-бутиламино-4-фенокси-5-сульфамойлбензойная кислота. По химической структуре близок к фуросемиду.

**Фармакокинетика.** Быстро и почти полностью всасывается в кишечнике. Эффект наступает через 20—40 мин, максимальный — через 1—1,5 ч и длится — 4—6 ч. После внутреннего введения эффект наступает через 2—5 мин, максимальный — через 10—20 мин и длится — 1—3 ч. Выводится почками в неизменном виде.

**Фармакодинамика.** По действию напоминает фуросемид. Основным отличием является то, что действие препарата начинается быстрее, оно более сильное, но кратковременное. Согласно данным некоторых авторов в 20—50 раз активнее фуросемида. В меньшей степени, чем фуросемид, увеличивает почечную экскрецию калия, поскольку меньше блокирует карбоангидразу.

**Показания к применению:** побочные эффекты подобны фуросемиду.

**Торасемид** (трифас, диувер); химическая структура 1-[4-(3-метилфенил)аминопиридин-3-ил]сульфонил-3-пропан-2-илмочевина.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация торасемида в плазме отмечается через 1—2 ч после приема внутрь после еды. Биодоступность около 80 % с незначительными индивидуальными вариациями. Связь с белками плазмы более 99 %. Кажущийся объем распределения составляет 16 л. Метаболизируется в печени системой цитохрома Р-450 с образованием трех метаболитов ( $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$ ). Период полувыведения торасемида и его метаболитов у здоровых добровольцев составляет 3—4 ч. В среднем около 83 % принятой дозы выводится через почечные каналы: в неизменном виде (24 %) и в виде преимущественно неактивных метаболитов ( $M_1$  — 12 %,  $M_2$  — 3 %,  $M_3$  — 41 %). При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется.

**Фармакодинамика, показания и побочные эффекты** подобны фуросемиду, хотя имеются указания на меньшую экскрецию калия.

### Осмотические диуретики

К осмотическим диуретикам относят шестиатомный спирт маннит, к которому добавлены антисептики (сульфацил, трипафлавин) и натрия хлорид, а также мочевины (карбамид). Они обладают мочегонным и дегидратационным (обезвоживающим) действием.

**Фармакокинетика.** Гипертонические растворы маннита, мочевины вводят в вену (струйно медленно). Диуретический эффект проявляется почти сразу (через 10—15 мин), длится 4—6 ч.

**Фармакодинамика.** Поступая в кровь, повышают ее осмотическое давление, поэтому вода переходит из тканей в кровь, происходит обезвоживание тканей. Профильтровавшись в клубочках, осмотические диуретики поступают в каналы и создают в их просвете повышенное осмотическое давление (препараты не реабсорбируются), которое удерживает воду и часть ионов натрия. Осмотические диуретики действуют на всем протяжении нефрона. Они частично способствуют также повышенному выделению  $Na^+$  в связи с раздражением волюморецепторов сосудов и активации натрийуретического гормона (при выравнивании осмотического давления крови жидкость из тканей переходит в просвет сосудов и увеличивается объем циркулирующей крови). Поскольку экскреция воды увеличивается больше, чем натрия, а выделяемая моча гипотонична относительно плазмы крови, осмодиуретики по праву следует называть “диуретиками”, а не “салуретиками”.

**Показания к применению:** мочевины в настоящее время как мочегонное средство используют редко, так как по эффективности она уступает современным диуретикам и ее нельзя использовать при патологии почек.

Учитывая тот факт, что при отеках прежде всего необходимо усилить выведение  $Na^+$ , а осмодиуретики являются слабыми салуретиками, в последнее время их используют редко, чаще всего в качестве средств дегидратационной терапии при отеке мозга, легких, повышенном внутричерепном давлении, глаукоме, с целью проведения форсированного диуреза.

**Побочные эффекты:** осмодиуретики могут вызывать нарушение водно-солевого обмена. В случае сердечной недостаточности увеличение объема циркулирующей крови осмодиуретиками затрудняет работу сердца и ухудшает состояние больного.



### **Мочегонные средства, улучшающие почечный кровоток**

К этой группе относят производные пурина — диметилксантины (теобромин, теофиллин, эуфиллин и др.). Сегодня в основном используют аминофиллин (эуфиллин). Повышение диуреза, которое возникает после введения этих препаратов, обусловлено улучшением кровообращения почек. Препараты расширяют сосуды почек, увеличивается клубочковая фильтрация. Считают, что определенное значение в мочегонном действии препаратов играет также уменьшение реабсорбции солей и воды в канальцах почек, которое обусловлено способностью диметилксантинов влиять на пуриновые (аденозиновые) рецепторы, что повышает функциональную активность клеток почечных канальцев.

**Показания к применению:** диметилксантины слабые диуретики, их применяют только при хронических заболеваниях у людей старшего возраста при небольших отеках. Препараты обладают местным раздражающим действием, в связи с чем возможны диспепсические явления при приеме внутрь.

**Побочные эффекты:** эуфиллин в больших дозах способен понижать артериальное давление, влиять на работу сердца, вызывать изменения со стороны органов пищеварения.

### **Лекарственные растения**

Среди известных лекарственных растений у 70—80 % выявлена способность усиливать выделение мочи. Однако традиционно используется мочегонное действие лишь некоторых растений. Несмотря на то что это действие значительно слабее по сравнению с современными синтетическими диуретиками, лекарственные растения имеют свои преимущества. Незначительная их токсичность дает возможность использовать растительные препараты длительное время без побочного действия.

**Листья толокнянки** (медвежье ушко, *Folia Uvae ursi*) — содержат флавоноиды, а также гликозид арбутин (около 6 %). Флавоноиды увеличивают диурез.

В организме арбутин распадается с образованием гидрохинона, которому свойственно антибактериальное действие. Используют отвары из расчета 0,5—1 г листьев на прием. Назначают 3—5 раз в день при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Отвар не следует использовать при заболеваниях почек — гидрохинон раздражает паренхиму.

**Трава хвоща полевого** (*Herba Equiseti*) — содержит большое количество кремниевой кислоты (как в свободном виде, так и в виде водорастворимых солей), флавоноиды, алкалоиды и другие вещества. Отвар хвоща полевого оказывает мочегонное, дезинфицирующее и противовоспалительное действие. Назначают, как правило, в виде отвара из расчета 1—2 г травы на прием. Принимают 3—4 раза в день.

**Листья брусники** (*Folia Vitis idaea*) — содержат флавоноиды, гликозиды, в том числе арбутин, органические кислоты и др. Используют из отвара с расчета 1—2 г листьев на прием. Принимают 3—4 раза в день. Для листьев брусники свойственно слабое мочегонное, антисептическое и противовоспалительное действие.

Отвары из листьев мучницы, травы хвоща полевого и листьев брусники противопоказаны при заболеваниях почек, поскольку содержат вещества, раздражающие паренхиму почек.

**Листья ортосифона тычиночного** (почечный чай — *Folia Orthosiphoni staminei*) — содержат гликозиды, сапонины, алкалоиды и др. Произрастает в Юго-Восточной Азии, Индии, Индонезии. Культивируют в Крыму, на Кавказе. Обладает слабым мочегонным и противовоспалительным действием. Широко используют при заболеваниях почек и мочевых путей. Употребляют в виде настоя с расчета 1—2 г травы на прием. Принимают за 30 мин до еды 2—3 раза в день. В отличие от предыдущих препаратов, настой листьев ортосифона не раздражает паренхиму почек и может использоваться при заболеваниях почек.

Что касается готовых лекарственных форм, то следует отметить препараты диуретик и леспенефрил.

**Препарат диуретик** ("Bional", Нидерланды) представляет собой капсулы, содержащие 110 мг масла можжевельника. Принимать следует по 1 капсуле 2—3 раза в день до еды, запивая водой.

**Леспенефрил** (Lespenephрил) — препарат растительного происхождения, который получают из листьев и стеблей леспедезы головчатой (*Lespedeza capitata*). Содержит катехины, флавоноиды и др., которые проявляют мочегонное действие, способствуют выведению из организма натрия, калия и, что особенно важно, азотистых соединений, уменьшая уровень азотемии при недостаточности почек. Рекомендуют при воспалительных процессах в почках, которые сопровождаются гиперазотемией. Назначают по 1—2 ч. ложки в день, а в тяжелых случаях — до



6 ч. ложек. Возможно внутривенное капельное, внутримышечное введение растворов лиофилизированного экстракта препарата.

Рекомендуют также сложные мочегонные сборы, например, **сбор мочегонный № 1**, в состав которого входят листья толокнянки (3 части), цветы василька синего и корня солодки (по 1 части). 1 ст. ложку такого сбора заваривают стаканом кипятка, настаивают 20 мин, охлаждают, процеживают и принимают по 1 ст. ложке 3—4 раза в день. Интересен также **нефрофит**, представляющий собой сбор из 12 лекарственных растений. Препарат имеет диуретическое, гипоазотемическое, противовоспалительное, спазмолитическое и антибактериальное действие, что позволяет использовать его с профилактической целью, в том числе и у спортсменов.

Кроме упомянутых растений, мочегонное действие выявлено у травы горичвета весеннего, травы эрвы шерстистой, почек и молодых листьев березы бородавчатой и др.

#### **Принципы комбинированного применения мочегонных средств**

Мочегонные средства иногда используют комбинированно при хронической сердечной, острой и хронической почечной недостаточности и некоторых заболеваниях с нарушениями водно-солевого обмена. Такая необходимость возникает в случае развития стойкости к действию общепринятых доз мочегонных средств или при непереносимости к отдельным мочегонным препаратам.

Чаще всего комбинируют средства с разным механизмом действия для более активного выведения солей и воды из организма. Такое применение препаратов, кроме того, направлено на уменьшение отрицательного побочного эффекта. Для увеличения салуретического и диуретического эффекта осмодиуретики комбинируют с веществами, которые действуют на уровне клеток почечных канальцев. Например, маннит применяют с кислотой этакриновой или с фуросемидом. Такую комбинацию назначают в случаях форсированного диуреза при отравлениях или для быстрой дегидратации, например, при отеке мозга. Часто комбинируют активные диуретики, действующие на уровне базальной мембраны, с триамтереном или спиронолактоном — препаратами, действующими на уровне апикальной мембраны. При этом уменьшается возможность возникновения гипокалиемии. Применение триамтерена, амилорида с тиазидами (триампур, модуретик

и др.) способствует предупреждению нарушений кислотно-основного равновесия, а также гиперурикемического действия.

Некоторые мочегонные средства способны усиливать действие препаратов других групп. Так, мощные диуретики (тиазиды, кислота этакриновая, фуросемид) усиливают действие антигипертензивных средств (например, алкалоидов раувольфии) — таблетки “Адельфан-эзидрекс”, “Неокристепин”, “Бринердин”, “Кристепин” и др. Триамтерен и спиронолактон благодаря калийзадерживающему действию можно использовать вместе с сердечными гликозидами.

Мочегонные средства потенцируют эффект многих противоопухолевых средств, увеличивают чувствительность клеток опухоли к цитостатикам. Следует помнить, что сильные салуретики (фуросемид, торасемид, буметанид, кислота этакриновая) значительно увеличивает ототоксичность антибиотиков.

**Особенности применения диуретиков в практике спортивной подготовки.** Применение диуретиков не способствует повышению физической работоспособности, и, таким образом, не может оказывать существенного воздействия на результаты спортивных соревнований. Запрет на эти препараты связан, очевидно, с тем, что их применение может способствовать выведению других запрещенных препаратов. Кроме того, спортсмены, специализирующиеся в таких видах спорта, как бокс, борьба и дзюдо, иногда применяют диуретики для быстрого снижения массы тела с тем, чтобы соответствовать конкретной весовой категории в соревнованиях. Гимнасты, жокеи, прыгуны в высоту и представители других видов спорта, для которых излишняя масса тела может служить преградой для успешного выступления, также используют эти средства. С помощью диуретиков можно вызвать снижение массы тела на 3 % и более за относительно короткий промежуток времени. Так, для спортсмена, имеющего массу тела 72 кг, это снижение составит приблизительно 2 кг.

Таким образом, применение диуретиков может привести к значительной потере воды организмом и, вместе с тем, не вызвать каких-либо ухудшений проявления силы, мощности или локальной выносливости при выполнении физических нагрузок анаэробной направленности. В видах спорта, характеризующихся быстротечностью и интенсивными мышечными напряжениями, физическая работоспособность в результате применения диуретиков, очевидно, не пострадает, а, возможно, даже повысится (вероятно, за счет снижения мас-



сы тела). Так, например, в одной из работ было показано, что использование диуретика или же комбинации диеты с диуретиком, приведших к снижению массы тела, способствовало улучшению результата выпрыгивание вверх с места.

Вместе с тем применение диуретиков может привести к значительному снижению аэробной выносливости спортсмена. Результаты исследований показали, что при дегидратации, вызванной диуретиками, уровень плазмы в крови может снижаться на 8—10 %, тогда как общая масса тела снижается только на 3 %. Такое снижение уровня плазмы приводит к ухудшению функций сердечно-сосудистой системы во время выполнения физической нагрузки, поскольку происходит уменьшение систолического объема крови. Несмотря на то что результаты исследований, в основном, не выявили снижения  $\dot{V}O_{2\max}$  под влиянием диуретиков, все же показатели выносливости ухудшились. В одной из работ для выяснения эффектов диуретической дегидратации исследовали показатели спортивной работоспособности в трех забегах на дистанции 1500, 5000 и 10 000 м. Оказалось, что в тех условиях, когда вместо диуретика применяли плацебо, результат в беге на 1500 м ухудшился на 8 с, в беге на 5000 м — на 78 с и в беге на 10 000 м — на 157 с. Кроме того, диуретическая дегидратация накладывается на дегидратацию, обусловленную выполнением физической нагрузки или же высокой температурой окружающей среды, что в еще большей степени отражается на проявлении аэробной выносливости.

Что касается отрицательного воздействия диуретиков на организм человека вообще и спортсмена в частности, то оно может проявиться при превышении рекомендованных доз, длительности применяемых курсов, а также на фоне наличия противопоказаний. К отрицательным эффектам диуретиков, как было упомянуто выше, относятся обезвоживание организма, гипокалиемия (салуретики), гиперкалиемия (калийсберегающие диуретики), гипохлоремический алкалоз (тиазидные диуретики), метаболический ацидоз (ингибиторы карбоангидразы), гипергликемия, гиперурикемия (тиазидные диуретики), гипертония (осмотические диуретики), ототоксичность (петлевые диуретики), гипонатриемия, гипомагниемия (салуретики), гипокальциемия (тиазидные диуретики), гинекомастия, импотенция, нарушения менструального цикла (спиронолактон), образование оксалатов или фосфатов кальция в почках (ингибиторы карбоангидразы, триамтерен).

Как уже упоминалось, среди спортсменов популярен (особенно бодибилдеров) фуросемид, относящийся к группе салуретиков. Его действие выражается в отчетливо повышающемся выделении из организма воды и солей, выведении натрия, хлоридов, калия, кальция и воды. Еще одно важное качество данного рода препаратов, на которое спортивным специалистам следует обратить внимание, заключается в том, что обратная резорбция ионов калия, натрия и хлоридов замедляется. Это ведет к значительному нарушению электролитического баланса. Благодаря свойству интенсивно обезвоживать организм фуросемид применяется при лечении отеков и артериальной гипертензии. Спортсмены, занимающиеся бодибилдингом, принимают фуросемид незадолго перед соревнованиями для выведения “излишней” подкожной воды и для того, чтобы в момент соревнований выглядеть на сцене упругими, поджарыми. Таблетки начинают действовать в течение 1 ч, и их воздействие продолжается 3—4 ч. В зависимости от количества находящейся в организме излишней воды проявляются более или менее частые позывы к мочеиспусканию. При этом в кратчайшее время может произойти существенная потеря массы тела. На этом основании фуросемид принимается спортсменами для стабилизации массы тела. Атлеты предпочитают, как правило, форму выпуска препарата для перорального применения. Иногда атлеты используют инъекционную или внутривенную версию утром в день соревнований, так как эти способы введения действуют мгновенно и хороши тогда, когда атлет впадает в панику из-за оставшейся под кожей жидкости. Однако такое применение фуросемида может иметь обратный эффект. Мышцы уменьшаются в размерах, теряют выпуклость, становятся плоскими, атлет теряет в “мужественности”. Может произойти так, что тот или иной спортсмен — профессионал или любитель, добившийся наилучших успехов, прямо перед началом соревнований будет вынужден применить всевозможные противомеры, представляющие внутривенное введение глюкозы с целью повысить объем крови, сгладить потерю калия; многие атлеты принимают таблетки калия хлорида. Но это небезопасно, так как передозировка калия может привести к остановке сердца. Судя по опыту, фуросемид применяют в последние 2 дня перед соревнованиями.

Спортсмены, специализирующиеся в бодибилдинге, дозируют фуросемид обычно следующим образом: принимают половину или целую



40-миллиграммовую таблетку и ожидают эффекта. Некоторые атлеты повторяют эту процедуру через несколько часов еще 1—2 раза. Следует помнить, что фуросемид — самый сильный диуретик и один из самых опасных препаратов в медикаментозном арсенале культуристов. К побочным явлениям относятся: нарушения гемодинамики, головокружения, обезвоживание, мышечные спазмы, рвота, сосудистый коллапс, поносы, чувство недомогания. В экстремальных условиях может наступить остановка сердца. Вполне возможно, что это и стало причиной смерти двух спортсменов, специализирующихся в бодибилдинге: умершего в 1980-е годы австрийского культуриста Гайнца Зальмайера и в октябре 1992 г. — Мохаммеда Беназизы.

При соблюдении принципов рационального комбинированного применения диуретиков их побочные эффекты могут быть сведены к минимуму. Так, например, часто комбинируют активные диуретики, которые действуют на уровне базальной мембраны (диакарб, гидрохлортиазид, циклометиазид, оксодолин, кислота этакриновая, фуросемид, буфенокс, клопамид, торасемид), с триамтереном или спиронолактоном — препаратами, которые действуют на уровне апикальной мембраны; при этом уменьшается вероятность возникновения гипокалиемии. Могут ли диуретики принести пользу организму спортсмена? В некоторых случаях — несомненную, и отнюдь не в отношении сокрытия других запрещенных веществ, поскольку одним из основных показаний к применению диуретиков являются различные интоксикации организма, как экзо-, так и эндогенного характера. Что касается интоксикаций эндогенного характера, то спортсмен подвержен им в большей степени, чем неспортсмен. Это связано с усиленными под влиянием высоких физических нагрузок процессами катаболизма, вследствие чего в организме спортсмена накапливаются различные токсичные продукты катаболизма — кетоновые тела, аммиак, мочевина, мочевая кислота и др. Поэтому применение диуретиков могло бы способствовать дезинтоксикации организма спортсмена. Таким образом, можно говорить о том, что запрет на применение диуретиков не является полностью оправданным с точки зрения защиты здоровья спортсмена, а наоборот, ограничивает возможности спортивного врача оказать необходимую помощь пациенту.

Что касается диуретиков растительного происхождения, то их применение в спорте не запрещено, очевидно, в силу невозможности на

сегодняшний день разработать необходимые тест-системы. Помимо низкой токсичности, достоинствами диуретиков растительного происхождения является их способность ускорять выведение из организма токсичных метаболитов и недоокисленных продуктов углеводного обмена, отсутствие нарушений баланса электролитов, что чрезвычайно важно для спортсменов. Это позволяет использовать растительные препараты в течение длительного периода времени без серьезных побочных эффектов. Вместе с тем нельзя забывать о том, что активность диуретиков растительного происхождения ниже, чем синтетических препаратов. Так, диуретики растительного происхождения обеспечивают постепенное увеличение диуреза только на 3—7-й день приема. Кроме того, ко всем препаратам растительного происхождения у отдельных индивидуумов отмечены проявления гиперчувствительности.

Можно ли с медицинских позиций рекомендовать спортсменам применение диуретиков? Хотя большинство медицинских авторитетов и порицает практику использования различных методов сгонки массы тела, практикуемых представителями некоторых видов спорта, все же борцы, боксеры и другие спортсмены продолжают применять их. Большинство спортсменов могут достигнуть желаемой массы тела путем выполнения соответствующих диетических программ и таких безвредных и незапрещенных способов дегидратации, как физические нагрузки.

Ранее отмечалось, что использование диуретиков не рекомендуется в видах спорта, требующих проявления аэробной выносливости, так как спортивная работоспособность в этом случае ухудшается.

Вызванная диуретиками дегидратация может также обусловить возникновение у спортсменов некоторых серьезных проблем со здоровьем, поскольку в этом случае они становятся более восприимчивыми к тепловому изнеможению и в большей степени предрасположены к тепловому удару во время выполнения продолжительных физических нагрузок в условиях высокой температуры окружающей среды. Усиливая экскрецию воды из организма, диуретики одновременно повышают и экскрецию электролитов, в частности натрия. Поэтому постоянное использование салуретиков может привести к значительному снижению содержания натрия в организме и нарушению функций нервной системы с симптомами от мышечной слабости до нарушения нормальной деятельности сердца, вплоть до его остановки.



Очевидно, даже мягкодействующие диуретики растительного происхождения должны применяться спортсменами только по назначению врача и под врачебным контролем. Что касается сильнодействующих синтетических препаратов, то не вызывает сомнений, что огульный запрет на их применение неоправдан. Не вызывает сомнения и то, что в некоторых случаях, о которых было сказано выше, они могут принести пользу здоровью спортсмена. Другое дело, что применять эти препараты должны исключительно по назначению врача и под строгим врачебным контролем, но это уже компетенция не WADA, а служб, отвечающих в той или иной стране за организацию медицинской помощи спортсменам.

Как упоминалось выше, к данному классу относятся не только диуретики, но и "другие маскирующие вещества": эпитестостерон, пробенецид, ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы, заменители плазмы и другие субстанции со схожими биологическими эффектами.

**Эпитестостерон** — метаболит тестостерона, не проявляющий анаболических свойств, но препятствующий установлению факта приема анаболических стероидов, прежде всего, тестостерона, также запрещен как маскирующий агент.

**Пробенецид** — средство, способствующее выведению мочевой кислоты. Механизм его действия состоит в угнетении реабсорбции мочевой кислоты, что усиливает ее выведение из организма. Пробенецид препятствует образованию солей мочевой кислоты и способствует их рассасыванию, снижает риск поражения суставов. Поэтому в клинической практике препарат применяется для лечения хронической подагры. Кроме того, пробенецид угнетает канальцевую секрецию пенициллина и тем самым повышает в крови его уровень.

Широкую известность в спорте пробенецид получил еще в 1988 г. На "Тур де Франс" его обнаружили у испанца Педро Дельгадо. На тот момент препарат еще не был запрещен, и Дельгадо спокойно доехал до финиша и даже выиграл, но уже две недели спустя пробенецид включили в список запрещенных к применению. Этот препарат облегчает выделение анаболических стероидов с мочой и тем самым дает (по крайней мере, теоретически) шанс применяющему их спортсмену не быть уличенным в употреблении запрещенных препаратов.

К ингибиторам 5- $\alpha$ -редуктазы относят **финастерид** и **дутастерид**. В клинической практике эти препараты используют в терапии аденомы пред-

стательной железы. История применения ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы начинается с 19 июня 1992 г., когда FDA США разрешило использовать финастерид для лечения мужчин с симптомами доброкачественной гипертрофии предстательной железы. В октябре 2002 г. на фармацевтическом рынке появился новый препарат — **Аводарт®** (дутастерид), ингибирующий 5- $\alpha$ -редуктазу обоих типов. Применение данных препаратов в спорте в качестве маскирующих средств связано с тем, что их прием затрудняет выявление анаболических стероидов.

Финастерид по химической структуре представляет собой *N-трет-бутил-3-оксо-4-аза-5 $\alpha$ -андрост-1-ен-17 $\beta$ -карбоксамид*. Это синтетический 4-азастероид, специфический ингибитор фермента 5- $\alpha$ -редуктазы второго типа, ответственного за превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ).

**Фармакокинетика.** Финастерид при приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет приблизительно 63—80 %. Препарат достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1—2 ч после приема, период полувыведения — 6—8 ч. Около 90 % финастерида связывается с белками плазмы крови. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Приблизительно 40 % препарата экскретируется с мочой в виде метаболитов и около 60 % — с калом. В моче определяется преимущественно метаболит с монокислородной группой. При повторных приемах отмечается медленная кумуляция в организме: после 17-дневного применения в дозе 5 мг·сут<sup>-1</sup> в плазме крови концентрация приблизительно на 50 % выше, чем после однократного приема.

**Фармакодинамика.** Развитие предстательной железы, пролиферация ее ткани и развитие гиперплазии зависят от уровня ДГТ (у мужчин с наследственным дефектом 5- $\alpha$ -редуктазы доброкачественная гиперплазия предстательной железы не встречается). Тормозя превращение тестостерона в ДГТ, финастерид эффективно снижает уровень ДГТ, что приводит к уменьшению размера предстательной железы и выраженности дизурических симптомов, обусловленных гипертрофией. Финастерид не связывается с рецепторами андрогенов и не влияет на гипоталамо-гипофизарную систему. После приема внутрь финастерид уже в первые 24 ч эффективно снижает уровень ДГТ как в плазме крови, так и в тканях предстательной железы. Однако для достижения клинического эффекта продолжительность терапии должна



составлять несколько месяцев. Финастерид снижает уровень концентрации ДГТ в сыворотке крови приблизительно на 70 %, а в простате — на 85—90 %. Помимо ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы, активизирует через некоторые определенные протеазы апоптоз в эпителии и строме простаты, чем обосновывает уменьшение ее размеров.

**Показания к применению:** терапия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы в целях уменьшения ее размеров и выраженности дизурических симптомов. Финастерид применяется только у мужчин. Обычная доза — 5 мг·сут<sup>-1</sup>, продолжительность лечения — не менее 6 мес.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Не допускается назначение препарата женщинам и детям.

**Побочные эффекты:** отмечаются редко, обычно слабо выражены и обратимы. Возможны снижение потенции и либидо, уменьшение объема эякулята, нагрубание и увеличение молочных желез, редко — реакции гиперчувствительности (отек губ, кожная сыпь).

Поскольку финастерид является селективным ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы второго типа, то практически сразу после его изобретения начались работы по поиску препарата, который мог бы ингибировать оба изофермента, что теоретически привело бы к усилению терапевтического эффекта. В начале 1990-х годов компания MSD довела до II фазы клинических испытаний молекулу с подобным эффектом (МК-434), однако исследования были стремительно свернуты из-за высокой токсичности препарата.

На изобретение ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы обоих типов компания GlaxoSmithKline затратила 10 лет. Препарат получил рабочее название по названию фирмы-производителя — G1198745, а затем — Аводарт® (дутастерид). В 1998 г. были опубликованы результаты первых фаз клинических испытаний. Результаты III фазы исследования, опубликованные в 2002 г., показали, что дутастерид приводил к улучшению симптоматики уже через 3 мес терапии и уменьшению простаты в объеме более чем на 25 % по сравнению с плацебо. Время достижения эффекта лечения на фоне терапии дутастеридом было меньше, а эффективность больше, чем у финастерида.

Применение финастерида и дутастерида запрещено, как веществ, маскирующих применение спортсменами анаболических стероидов.

Наконец, к “другим маскирующим веществам” отнесены и плазмозамещающие растворы — группа препаратов, применяемых для замещения плаз-

мы при острых кровопотерях, шоке различного происхождения, нарушениях микроциркуляции, интоксикациях и других процессах, связанных с изменением гемодинамики. Иногда их также называют кровезаменителями, что некорректно: функцию крови они не выполняют, так как не содержат ее форменных элементов (если последние не введены в них специально) и не являются также источниками энергетических запасов (не содержат энергетических веществ — глюкозы, аминокислот и др.). К этим препаратам относят, в частности, альбумин, декстратан, гемодез, полиглюкин, гидроксиэтилкрахмал и др. Например, гидроксиэтилкрахмал (hydroxyethyl starch, HES) — синтетический кровезаменитель, представляет собой раствор для внутривенных вливаний. Он и ему подобные препараты — гемодез, полиглюкин — широко применяются в медицине в качестве дезинтоксикационных средств. Препарат представляет собой коллоидный раствор полисахаридов, не переносит кислород, не ускоряет обмен веществ, не влияет на нервную систему и на мышечный тонус. Весьма сомнительна и его эффективность как маскирующего агента. Максимально достижимый с его помощью маскирующий эффект — гемодилюция, при которой снижаются гематокрит и уровень гемоглобина (применение препаратов ЭПО, повышающих указанные показатели крови, HES в любом случае не маскирует). Сказанное о гидроксиэтилкрахмале как о маскирующем агенте в равной мере относится и к другим представителям группы плазмозаменителей.

## СТИМУЛЯТОРЫ (КЛАСС S 6)

Запрещены все отнесенные к стимуляторам субстанции, включая в соответствующих случаях оба их оптических изомера (D- и L-), за исключением производных имидазола для местного применения и стимуляторов, включенных в Программу мониторинга на 2008 г.

К стимуляторам относятся: адрафинил, адреналин (однако адреналин, содержащийся в препаратах для местной анестезии или для местного применения, например, назальных и офтальмологических, не запрещен), амфепрамон, амифеназол, амфетамин, амфетаминил, бензфетамин, бензалпиперазин, бромантан, катин (запрещен, если его содержание в моче превышает 5 мкг на 1 мл), клобензорекс, кокаин, кропропамид, кротетамид, циклазодон, диметиламфетамин, эфедрин, метил-



эфедрин (эфедрин и метилэфедрин запрещены, если содержание каждого из них в моче превышает 10 мкг на мл), этамиван, этиламфетамин, этилэфрин, фампрофазон, фенбутразат, фенкамфамин, фенкамин, фенетиллин, фенфлюрамин, фенпропорекс, фюрфенорекс, гептаминол, изометептен, левметамфетамин, меклофеноксат, мефенорекс, мефентермин, мезокарб, метамфетамин (D-), метилендиоксиамфетамин, метилендиоксиметамфетамин, р-метиламфетамин, метилфенидат, модафинил, никетамид, норфепефрин, норфенфлюрамин, октопамин, ортетамин, оксилофрин, парагидроксиамфетамин, пемолин, пентетразол, фендиметразин, фенметразин, фенпрометамин, фентермин, 4-фенилпирацетам (карфедон, фенотропил), пролинтан, пропилгекседрин, селегилин, сибутрамин, стрихнин, туаминогептан и другие субстанции со схожей структурой или схожими биологическими эффектами.

В Программу мониторинга на 2008 г. включены не считающиеся запрещенными субстанциями бупропион, кофеин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пипрадол, псевдоэфедрин, синефрин.

Стимулятор, непосредственно не указанный в этом разделе в качестве примера, считается особой субстанцией только в том случае, если будет установлено, что употребление этой субстанции спортсменом может рассматриваться как преднамеренное нарушение антидопингового правила ввиду ее общедоступности в медицинских продуктах или ввиду сомнительности ее способности влиять на спортивные результаты.

Стимуляторами в спортивной практике принято считать вещества, оказывающие стимулирующее воздействие на центральную нервную систему и способствующие интенсивному использованию эндогенных энергетических ресурсов организма (особенно это относится к производным фенамина). Систематическое применение некоторых из них (производные фенамина, кокаин) может привести к развитию лекарственной зависимости. В общепринятых классификациях лекарственных средств термин “стимуляторы”, как название группы лекарственных средств, отсутствует. В принципе, это вещества, повышающие функциональные возможности организма и являющиеся одними из наиболее популярных допинговых средств, применяемых в настоящее время спортсменами. В частности, по данным М. Уильямса (1997), они весьма широко используются в профессиональном бейсболе и футболе. К “стимуляторам” принято относить такие вещества, как амифеназол, производные фенамина,

аминептин, кофеин, кокаин, эфедрин, бромантан, мезокарб, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, стрихнин и ряд других. Как видно из приведенного списка, сюда включены препараты, относящиеся к разным группам фармакологических средств: кофеин и производные фенамина — к психомоторным стимуляторам; бромантан — к актопротекторам; кокаин — к местноанестезирующим средствам; эфедрин, сальбутамол, сальметерол, тербуталин — к адреномиметикам (эфедрин — адреномиметик непрямого действия, или симпатомиметик; сальбутамол, сальметерол и тербуталин —  $\beta_2$ -адреномиметики); стрихнин — к аналептикам с преимущественным влиянием на спинной мозг. Нельзя также рассматривать “стимуляторы” и как группу препаратов, возбуждающих ЦНС, поскольку к ней относятся не только психомоторные стимуляторы, актопротекторы и аналептики, но и ноотропные средства, адаптогены и антидепрессанты; с другой стороны, к ним не относятся местноанестезирующие средства (кокаин). Следовательно, термин “стимуляторы” в данном контексте не является строго фармакологическим, хотя и вполне понятно, о чем идет речь: все вещества, отнесенные к классу “стимуляторов”, оказывают стимулирующее воздействие на ЦНС, способствуют интенсивному использованию эндогенных энергетических ресурсов организма (особенно это относится к производным амфетамина), а систематическое применение некоторых из них (производные фенамина, кокаин) может привести к развитию лекарственной зависимости.

Говоря о стимуляторах, в первую очередь имеют в виду психомоторные стимуляторы, многие из которых “пришли в спорт” из практики военной медицины.

**Кофеин.** Первыми (бытовыми) психомоторными стимуляторами были алкалоиды листьев чая (*Thea sinensis*) и зерен кофе (*Coffea arabica*). Производные пурина (метилксантина) — кофеин, теofilлин, теобромин — в форме известных напитков применялись человечеством на протяжении 4—5 тыс. лет. В XIX в. они были выделены в чистом виде (в частности, кофеин в 1820 г. Рунге получил из кофе), а затем синтезированы химическим путем.

Самое распространенное кофеинсодержащее растение — это чай. Его культура является самой древней. Более пяти тысяч лет тому назад китайские пастухи заметили, что животные, обглодав какой-то кустарник, становились необычно резвыми и подвижными. Листья чая китайцы стали



использовать в качестве лекарства от чрезмерной сонливости и вялости. Китайское “ча” означает “молодой листочек”. Китайские монахи готовили чай в качестве напитка, прогоняющего сон во время многодневных праздников и церемоний.

Постепенно чай стали возделывать как культуру. Из Китая он проник в Японию и Корею, а оттуда в Индонезию, Индию и на Цейлон. С Цейлона чай распространился уже по всему миру. Существуют два вида чая — китайский и цейлонский. Все имеющиеся в настоящее время сорта являются их разновидностями.

В России чайный напиток употребляют с 1638 г., когда монгольский Алтын-хан прислал в подарок царю Михаилу Федоровичу четыре пуда чайного листа. Царский посол сначала не хотел принимать от хана в подарок какую-то траву взамен подаренных соболей и золотых украшений. Однако при дворе напиток попробовали и сразу оценили. В 1679 г. был заключен первый договор на поставку чая из Китая. С тех пор уровень потребления чая в России развивался только по восходящей линии. В Украину чай пришел из России. Благодаря своей способности мобилизовать сахар из гликогеновых депо и жирные кислоты из подкожножирового слоя чай устраняет чувство голода и обладает согревающим действием. Именно поэтому чай очень популярен в местах лишения свободы, где недостаток питания зачастую сочетается с холодным климатом.

Другое известное кофеинсодержащее растение — кофе.

В его зернах содержание кофеина намного ниже, нежели в листьях чая. Более сильное стимулирующее действие напитка кофе объясняется просто большим количеством кофе, использующимся для приготовления напитка.

Какао-бобы содержат кофеина очень мало. Напиток какао и шоколад, которые изготавливают из какао-бобов, стимулирующим действием почти не обладают, зато содержат большое количество жиров.

Довольно много кофеина в орехах кола (*Cola acuminata*). Всего существуют около 125 видов кустарников кола. Орехи кола, помимо кофеина, содержат еще и кокаин.

Кофеин получил определенную популярность среди спортсменов, особенно специализирующихся в беге на длинные дистанции, а также среди велосипедистов. За злоупотребление кофеином были дисквалифицированы, в частности, в 1988 г. австралийский пятиборец А. Уотсон и американ-

ский велосипедист С. Хегг. Однако с 2008 г. WADA исключила кофеин из Списка запрещенных веществ и методов.

В качестве допинга может быть использован и концентрированный отвар чая — “чифирь”. Через 30—40 мин после его приема вначале наступают выраженные явления опьянения, характеризующиеся приподнятым настроением, облегчением мыслительных процессов при одновременном возбуждении. Как считают Э. А. Бабаян и М. Х. Гонопольский (1985), появляются повышенная работоспособность, отсутствие усталости, легкое течение ассоциаций и другие реакции. Психомоторное и интеллектуальное возбуждение длится 4—5 ч. Привыкания может и не быть, абстиненция отсутствует.

**Фенамин и его производные (фенилалкиламины).** Еще в XIV в. арабы пользовались листьями растения *Katha*, действующее начало которых по всем признакам почти идентично фенамину. Арабы уже тогда предостерегали от злоупотребления этим ядом. Сам же фенамин (хим. назв. — фенилизопропиламин, синонимы — амфетамин, бензедрин, симпамин, ортедрин, эйфобин, мекодрин) — первый представитель фенилалкиламинов — был синтезирован 18 января 1887 г. немецким химиком Л. Эделеано как аналог эфедрина и сразу нашел широкое распространение как ингаляционное лекарственное средство для расширения бронхов, в частности, при лечении бронхиальной астмы. В 1910 г. его исследовали как возможный заменитель адреналина с длительным действием, но в этом качестве фенамин не оправдал надежд. Синтез и фармакологическое изучение этого вещества являются заслугой Баржера, Дела, Смиса, Клейна и Френча. Важнейшим этапом в изучении фенамина явились работы Аллеса и его сотрудников — Принцметалла и др., которыми было установлено, что препарат действует аналептически и антигипнотически, пробуждая животных и человека от вызванного барбитуратами сна, и оказывает выраженное стимулирующее действие на ЦНС, превышая эффективность всех известных на тот период психомоторных стимуляторов (колы, кофеина и др.). У человека действие фенамина проявляется в повышении двигательной и психической активности, снятии усталости, улучшении настроения, чувства прилива сил, уменьшении потребности в пище и т. д. Характерной особенностью фенамина и других производных фенилалкиламина является быстрое наступление эффекта, более яркое действие на фоне уже имеющегося утомления. Поэтому не



удивительно, что фенамин и его производные с этого периода использовались как средства повышения боеспособности личного состава многих армий мира, но особо широкое распространение получили в нацистской Германии.

Другое производное фенамина — первитин (хлоралгидрат-β-фенилизопропилметиламина, или 1-фенил-2-метиламинопропана) — также был разработан немецкими учеными, но уже позже, во времена Третьего рейха. Первитин — психомоторный стимулятор, по химическому строению и действию близкий к фенамину, но отличающийся от него более выраженной фармакологической активностью и более высокой токсичностью. Он оказывает сильное и длительное возбуждающее воздействие на ЦНС, повышает возбудимость сосудодвигательного и дыхательного центров, облегчает передачу импульсов в различных звеньях рефлекторной дуги, поддерживает состояние центрального возбуждения и усиливает раздражительный процесс. При применении в высоких дозах вызывает судороги. Стимуляция нервной системы первитином тесно сопряжена с влиянием на симпатическую иннервацию, так как после частичной симпатэктомии его действие значительно ослабляется. Первитин расслабляет мускулатуру бронхов и вызывает расширение зрачков, снимает утомление и повышает физическую и умственную работоспособность. Большие дозы первитина или длительное его применение могут вызвать истощение нервной системы. Раньше первитин в лечебных целях применяли при депрессивных состояниях, а в военной, спортивной медицине и в медицине труда — для повышения физической и умственной работоспособности и преодоления сонливости, особенно в ночное время. В настоящее время ни фенамин, ни первитин с этой целью не используются.

Уже в начале Второй мировой войны употребление фенамина в германской армии на Западном фронте было обычным делом. Нацистские главарь считали, что благодаря этому стимулятору войска будут совершать "подвиги", и это позволит быстрее добиться победы. Только с апреля по ноябрь 1939 г. завод берлинской компании "Теммель", производителя фенамина, поставил армии и люфтваффе 29 млн таблеток этого препарата. Верховное командование сухопутных войск постановило держать это в секрете. В официальных документах фенамин фигурировал под условным сокращением *obm*. В то же время нацисты недооценили побочное действие этого препарата, без которого "потребители" вскоре уже не могли

обходиться. В 1939 г., во время инспекций на Западном фронте, медики установили, что солдаты используют его совершенно бесконтрольно. При этом период выхода из состояния наркотического опьянения становился все длительнее, а способность к концентрации внимания все больше ослабевала. Из некоторых военных частей во Франции и Польше поступали сообщения о летальных исходах, вызванных передозировкой. Тем не менее предупреждения медиков остались без внимания. В последние годы войны сумки всех санитаров были заполнены этими опасными для здоровья таблетками, которые они давали всем, кто жаловался на переутомление.

С приближением конца войны нацисты активизировали исследования в области разработки новой комбинированной рецептуры на основе фенамина и его производных. 16 марта 1944 г. на одном из совещаний с участием группы офицеров и фармакологов вице-адмирал Г. Хейе потребовал создать медикамент, который помогал бы солдатам долго выдерживать напряжение в особых условиях и поднимал бы им настроение в любой ситуации. Его предложение поддержал Отто Скорцени, который уже давно искал подобное средство для своего подразделения. После его беседы с руководителем ставки Гитлера в Берлине в Киле была сформирована исследовательская группа во главе с профессором фармакологии Г. Орчеховски. Она получила задание разработать и запустить в производство требуемый препарат. Один из исследователей этого вопроса, криминолог Кемпер, предполагает, что этот план был утвержден самим фюрером: без его согласия не мог бы осуществиться ни один подобный проект.

После нескольких месяцев напряженной работы в лаборатории Кильского университета Г. Орчеховски пришел к выводу, что он получил искомым рецептуру. В одной таблетке D-IX (так был назван новый препарат) содержалось 5 мг кокаина, 3 мг первитина, 5 мг эвкодала (наркотический анагетик, производное морфина), а также синтетический кокаин производства фирмы "Мерк" (последнее вещество уже использовалось германскими летчиками-истребителями во время первой мировой войны как стимулирующее средство во время выполнения боевых заданий на большом расстоянии). Первым делом D-IX должны были попробовать экипажи подводных мини-лодок, а результаты полагалось проверить во время их плавания по Кильской бухте. Сам Отто Скорцени приказал прислать ему 1000 таблеток. Он хотел



испробовать их на членах диверсионного подразделения подводников "Форель", входившего в состав истребительного отряда СС "Дунай". Результаты были столь обнадеживающими, что нацисты продолжили эксперименты на заключенных концлагеря Заксенхаузен, которые круглосуточно маршировали по кругу с рюкзаками массой 20 кг каждый. Целью эксперимента было определение новой границы выносливости людей, находящихся под воздействием D-IX. В военно-медицинском журнале того времени "Эрцлихес Кригс-Тагебух" указано, что некоторые участники эксперимента обходились двумя-тремя короткими остановками в день, потребность во сне уменьшалась, способность к действию и воля полностью отключались, т. е., человек превращался в робота. Подопытные, которых в концлагере называли "пилюльным патрулем", могли пройти без отдыха 90 км в день, при этом напевали и насвистывали различные мелодии. "Марш смерти" длился около 24 ч, после чего большинство узников падало замертво.

Результаты опытов настолько вскружили голову их инициаторам, что они хотели снабдить D-IX все без исключения боевые части. Однако до окончания войны нацисты не успели наладить массовое производство препарата.

Очевидно, не брезговали фенамином и сами нацистские лидеры. Имеются, в частности, сведения о том, что возникновение паркинсонизма у Гитлера связано с длительным применением фенамина.

Как упоминалось выше, в армиях других стран также применялся фенамин, хотя и не так широко, как в нацистской Германии. В частности, это касается и бывшего СССР. В монографии М. Я. Серейского (1943) можно прочесть следующее: "В случаях, требующих быстрого и максимального использования запасных сил организма..., особенно в условиях ночной напряженной работы, длительных переходов, при работе в условиях аноксии, фенамин оказался превосходным средством для преодоления длительного чувства усталости и сонливости. Этим объясняется и оборонное значение фенамина, позволившее нам в начале войны предложить его вниманию Главного военно-санитарного управления Красной Армии... Фенамин действует наиболее эффективно при выраженном утомлении, сонливости, вялости, при обычном же состоянии он дает менее ощутимый эффект. Особенно уместным мы считаем применение этого препарата в исключительных случаях, когда надо максимально использовать запасные силы организма, например, при ночной напряженной работе, когда приходит-

ся долго бодрствовать, при длительных переходах, при осуществлении специальных важных заданий и др.", а показаниями к применению фенамина у здоровых лиц являются, в частности, "...исключительные случаи, требующие быстрого и максимального использования запасных сил организма, особенно в условиях ночной напряженной работы, длительных переходов и др.; этим определяется значение фенамина в военной обстановке". В конце монографии, в "Приложении", приводится следующий документ:

#### "ИНСТРУКЦИЯ ГЛАВНОГО ВОЕННО-САНИТАРНОГО УПРАВЛЕНИЯ КРАСНОЙ АРМИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФЕНАМИНА

1. В условиях современной войны некоторые категории военнослужащих должны нередко при осуществлении специальных заданий выполнять напряженную умственную или физическую работу непрерывно в течение 1—2 суток и более. Задача поддерживать их работоспособность на достаточно высоком уровне в течение длительного бодрствования представляется поэтому существенной. С этой целью предложены препараты, стимулирующие центральную нервную систему (в особенности ночью — в часы естественного снижения ее дееспособности); эти препараты — производные серии адреналина: американский бензедрин, советский фенамин и первитин.

2. Фенамин при приеме внутрь оказывает возбуждающее действие на центральную и вегетативную нервную систему; препарат вызывает ощущение активности, стимулирует и ускоряет психические реакции, двигательные и речевые функции, повышает давление крови, устраняет сонливость. Действие его превосходит действие кофеина и колы.

3. Наилучшей стимулирующей дозой фенамина является 10—20 мг внутрь. Препарат назначается при ощущении легкого переутомления и сонливости. Действие указанной дозы длится от 2 до 4 часов. Повторение дозы в течение тех же суток допустимо, но не желательно. Максимальное количество допустимых приемов в течение суток не более двух. Лица старше 50 лет, а также больные, страдающие гипертонией, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта, не могут пользоваться фенамином.

4. Назначение фенамина с целью стимуляции нервной системы допустимо на определенный отрезок времени. Систематическое, регулярное применение фенамина неделями или месяцами



подряд недопустимо. Привыкания к препарату не происходит, однако при многократных приемах последующий эффект его действия ослабевает.

5. В известном числе (до 10 %) случаев при применении фенамина наблюдаются противоположные "парадоксальные" реакции: апатия вместо возбуждения, понижение работоспособности и пр. Поэтому непереносимостью фенамина является обязательное предварительное испытание препарата на переносимость: назначение однократной пробной дозы утром натощак вне боевой обстановки. При воздействии фенамина могут наблюдаться также повышение кровяного давления, ощущение сердцебиений и общего беспокойства. Однако при использовании указанными лечебными дозами эти явления обычно выражены не резко.

6. Фенамин может быть использован как стимулирующее в специальных частях (связь, моторизованные части, артиллерия, авиация), а также в стрелковых частях на время выполнения специальных заданий.

Применение препарата должно происходить по назначению войсковых врачей и под их контролем".

После Второй мировой войны применение фенамина в Советской Армии продолжалось вплоть до распада СССР в 1991 г. В частности, в "Руководстве по фармакологической коррекции боеготовности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР" (1989), утвержденном начальником Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР, приводятся рекомендации по применению фенамина.

Известно также, что фенамин использовали астронавты корабля "Аполлон" после возвращения на Землю для ускорения процессов адаптации.

В США фенамин был распространен среди актеров, музыкантов, студентов, что вынудило правительство принять закон, запрещающий его использование без предписания врача, а в 1970 г. фенамин был отнесен к категории очень опасных средств, хотя еще несколько лет назад он входил в коктейль, используемый в России для лечения алкоголизма.

Производное фенамина метамфетамин используется с 1919 г. в качестве аналептика при алкогольной, барбитуратной или наркотической интоксикации (для преодоления состояния ступора), во время хирургических операций для поддержания кровяного давления при анестезии.

Метилendioксипроизводные фенамина (МДОА), или группа "Экстази" по своему действию на организм человека отличаются от фенамина, поэтому их выделяют в особый класс энтактогенов. Основные представители этого класса в настоящее время: 3,4-метилendioксиамфетамин (МДА), 3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА), N-этил-3,4-метилendioксиамфетамин (МДЕА), 1-(3,4-метилendioксифенил)-2-бутанамин (БДБ) и N-метил-1-(3,4-метилendioксифенил)-2-бутанамин (МБДБ).

МДМА, известный под названием "Экстази", был синтезирован в 1914 г. и некоторое время использовался в психиатрии в качестве средства, снижающего беспокойство и придающего пациенту эмоциональную открытость. Отсутствие информации о тяжелых побочных эффектах и привыкании, свойственных другим подобным средствам, обусловило его популярность и отсутствие социального противодействия распространению в обществе. Долгое время считалось, что МДМА и родственные соединения безопасны для употребления в обществе близких друзей для отдыха, расслабления и снятия барьеров при общении.

Однако по мере ознакомления с последствиями применения этих соединений отношение к ним стало меняться, и в официальном заключении DEA (Drug Enforcement Administration — Управление по борьбе с распространением наркотиков, США), посвященном соединениям этой группы, были высказаны соображения о ложности распространенного мнения о безопасности их использования для человека. Было установлено, что, подобно всем амфетаминам, МДМА опасен для людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Появились сообщения о вредных побочных эффектах, о психотических отклонениях и мозговых нарушениях у лиц, употреблявших МДМА, о возможности развития тяжелых депрессивных состояний после систематического применения. В результате были приняты срочные правительственные акты, которые позволили DEA рассматривать нелегальное применение МДМА и родственных соединений как угрозу общественному здоровью и объявить их средствами, запрещенными к применению.

Все соединения, относящиеся к группе МДОА, запрещены для употребления и введены в Список I Единой Конвенции по наркотическим средствам. Тем не менее в некоторых странах МДМА легально применяют в психотерапии для облегчения лечения, а также назначают онкологическим больным в терминальной стадии.



МДОА получил широкое распространение в настоящее время во многих странах, включая Украину, из-за его способности вызывать легкую эйфорию и особое психическое состояние, проявляющееся в расширении и обострении эмоционального восприятия, возрастании силы эмоций и ощущений. Возникающее при этом чувство эмоциональной близости и повышенного доверия к окружающим, миролюбие и сочувствие, потребность в интеллектуальных и физических контактах, а также повышенная самооценка, исчезновение неловкости и застенчивости проявляются в возрастании коммуникабельности и общительности. Эти свойства обеспечивают особую привлекательность МДОА в среде молодежи, поклонников стиля рейв или техно, на вечеринках и дискотеках, собирающих огромные массы молодых людей и сопровождающихся громкой музыкой, световыми и звуковыми эффектами и продолжающихся всю ночь. Эмоциональные эффекты не сопровождаются стимулирующими и галлюциногенными проявлениями. Галлюциногенный эффект развивается при употреблении МДА в высоких дозах, в незначительной степени свойствен МДМА и не наблюдается для МБДБ. В этом смысле МБДБ является чистым энтактогеном.

Прием МДОА часто является косвенной причиной смерти при дорожно-транспортных происшествиях, когда после спада основных эффектов развиваются сонливость, спутанность сознания, нарушение координации и способности концентрироваться.

Известны также случаи суицидов, в той или иной степени связанных с употреблением МДМА. Молодежи следует знать, что МДМА — опасный наркотик, который употреблять не следует.

Что же касается применения фенамина и его производных в спорте, то в историческом плане (начиная с 1950—1960 гг.) эти вещества являются наиболее широко используемыми стимуляторами, применяемыми спортсменами в соревнованиях разного уровня. Фенамин популярен как средство повышения скоростных качеств, выносливости, взрывной силы футболистов, баскетболистов, пловцов, велосипедистов, игроков в бейсбол, в борьбе, хоккее, для снятия усталости в длительных велосипедных гонках. Наездники, борцы используют фенамин с целью снижения массы тела как средство, уменьшающее аппетит. Баскетбольная звезда П. Сайлес в 1979 г. отмечал в интервью газете "Вашингтон Пост", что игроки Национальной баскетбольной лиги США широко его применяли.

Популярность фенамина среди футболистов уменьшилась после 1975 г., когда Национальной футбольной лигой США были приняты меры по допинг-контролю. Спортсмены других видов спорта также меньше стали использовать фенамин, особенно после смерти датского велосипедиста К. Йенсена в 1960 г. в результате сердечного приступа во время 100-километровой командной гонки, вызванного приемом больших доз фенамина.

**Кокаин.** Длительное время кокаин был известен только в Южной Америке. "Магическое варево" — кокаин, получаемое из *Erythroxylon* соса, считалось священным во времена инков и использовалось в ритуальных церемониях, во время длительной охоты и войн. Перед большими переходами и во время их индейцы жевали листья коки. Кокаином расплачивались владельцы с рабочими на алмазных копях Боливии. В 1859 г. Ниман и Веклер получили из Е. соса чистый кокаин, который в 1879 г. В. Анреп предложил использовать для анестезии. Затем кокаин в качестве лекарственного препарата, а позже — и как наркотика, получил известность в США, Австралии, Канаде, Азии. В США число употребляющих кокаин увеличилось с 7,4 млн в 1974 г. до 25 млн в 1986 г., а число летальных исходов, связанных с его злоупотреблением, увеличилось на 300 % с 1975 по 1982 г. (данные Всемирной организации здравоохранения и Национального института США по борьбе со злоупотреблениями лекарственными средствами). К концу XX в. от 15 до 20 млн американцев или 28 % взрослых жителей США в возрасте от 20 до 40 лет и 16 % школьников употребляли кокаин (Сейфулла, Анкудинова, 1996). В последнее время проблема злоупотребления кокаином возникла и в европейских странах, в том числе и в Украине. Научных подтверждений положительного влияния кокаина на спортивную работоспособность нет, однако употребление кокаина широко распространено среди игроков в бейсбол, футбол, баскетбол. Его вдыхают, курят, вводят внутривенно. В настоящее время кокаин получают также полусинтетическим путем из экгоина. Вследствие злоупотребления кокаином погибли американские баскетболисты Т. Фурлоу (1980), Л. Биас (1986) и Х. Джексон (1987), американские футболисты Л. Гордон (1986), Д. Роджерс (1986), Д. Кроудип (1988) и Р. Маршалл (1988), ватерполист Б. Илвисакер (1983).

**Эфедрин** — алкалоид, выделенный из растений различных видов эфедры (*Ephedra*). В настоящее время его получают также и синтетическим



путем. Эфедрин относится к симпатомиметикам, способствует освобождению норадреналина и оказывает прямое стимулирующее действие непосредственно на альфа- и бета-адренорецепторы. Спортсмены используют эфедрин как средство, оказывающее стимулирующий эффект на ЦНС и бронхолитический эффект. И хотя научно установлено, что эфедрин незначительно повышает работоспособность, препарат широко применяется в качестве допинга. Так, известный аргентинский футболист Д. Марадона был дисквалифицирован на 15 мес за применение эфедрина на чемпионате мира, хотя сам спортсмен обвинил Международную федерацию футбола и ее президента в том, что они подложили ему эфедрин, чтобы вывести из игры. Эфедрин не имеет значительных побочных действий, но иногда вызывает раздражительность, бессонницу, возбуждение, тремор и провоцирует судороги.

**Стрихнин** представляет собой алкалоид, выделяемый из семян чилибухи (*Strychnos nuxvomica*), произрастающей в тропических районах Азии и Африки. Впервые получен в 1818 г. Каванту и Пелетье. В медицинской практике применяется азотнокислая соль стрихнина — нитрат. В терапевтических дозах стрихнин стимулирует органы чувств (обостряет зрение, вкус, слух, тактильное чувство), возбуждает сосудодвигательные и дыхательные центры, сердечную мышцу, стимулирует метаболические процессы. Применяется как тонизирующее средство при общем снижении процессов обмена веществ, быстрой утомляемости, ослаблении сердечной деятельности. Вместе с тем препарат относится к классическим судорожным средствам. Имеются сведения, что его используют как «детектор лжи», а также для проверки активности зрительного анализатора у летного состава. Начиная с XIX в. спортсмены, особенно велосипедисты, использовали стрихнин в качестве допинга. Сейчас стрихнин менее популярен среди спортсменов, и все же известны случаи его применения. В частности, австрийский профессор, член Медицинской комиссии МОК Л. Прокоп в 1980 г. сообщал, что он был свидетелем классического случая стрихниновых судорог на помосте во время чемпионата мира по тяжелой атлетике в 1954 г.

**Другие стимуляторы.** Говоря о других стимуляторах, большей частью производящихся подпольно, следует отметить фенметразин, появившийся на нелегальном рынке в 1970-е годы в США. До этого достаточно широко (в том числе и в бывшем СССР) был распространен эфедрон, кустар-

но изготавливаемый из препаратов, содержащих эфедрин. Известны также метилфенидат и 4-метиламинорекс.

**Особенности фармакологического действия и применение в практике спорта.** Как отмечает М. Уильямс (1997), теоретически во влиянии стимуляторов на физическую работоспособность можно выделить физиологический и психологический компоненты. С точки зрения физиологии, данное влияние обусловлено способностью большинства стимуляторов вызывать в организме изменения, аналогичные тем, что происходят под действием адреналина — естественного гормона мозгового вещества надпочечников. Выполнение физических упражнений сопровождается усилением активности этих желез, что приводит к выделению адреналина в кровь и доставке его ко всем тканям. Многие стимуляторы проявляют эффект, аналогичный таковому при возбуждении симпатической части вегетативной нервной системы, и поэтому их называют симпатомиметиками. Под влиянием этих средств может произойти усиление энергопродукции во время выполнения физической нагрузки, что способствует повышению сократительной способности мышечных волокон, увеличение просвета бронхов, и, в связи с этим — увеличение доступа кислорода к легким, возрастание сердечного выброса и поступления крови к мышцам, а также повышение эффективности использования глюкозы и свободных жирных кислот крови в качестве источника энергии. Теоретически многие из этих изменений могут оказывать положительное влияние на кислородную энергетическую систему, и как следствие — на аэробную выносливость.

Одной из наиболее распространенных точек зрения относительно благоприятного влияния стимуляторов на физическую работоспособность является представление о том, что эти средства способствуют повышению в крови содержания свободных жирных кислот и их дальнейшему использованию в качестве источника энергии. Вследствие этого работоспособность спортсмена может увеличиться по той причине, что предотвращается преждевременное истощение запасов гликогена в организме и его использование как более эффективного «топлива» по сравнению с жирами при выполнении длительно продолжающихся физических нагрузок, требующих проявления выносливости. Что касается психологической компоненты, то она определяется тем, что, как принято считать, такие стимуляторы, как производные фенамина и кофеин, могут повысить



возбудимость, раздражимость, внимание, концентрацию, самоуверенность, в то время как соответствующие конкретным обстоятельствам реакции затормаживаются. Вполне понятно, что психологическая стимуляция может иметь важное значение для представителей различных видов спорта, однако только в том случае, если она соответствует особенностям конкретного вида спортивной деятельности. Так, например, повышение с помощью стимулирующего средства способности концентрировать внимание теннисиста во время игры может повысить скорость ответной реакции на ситуацию. С другой стороны, чрезмерное возбуждение может вызвать усиление мышечного тремора и неустойчивость положения тела и конечностей, что, в свою очередь, может привести к снижению спортивного результата в таких видах спорта, как стрельба из лука и огнестрельного оружия.

Большинство научных исследований, касающихся изучения влияния стимуляторов на физическую работоспособность, посвящено фенамину, его производным и кофеину, хотя наряду с этим встречаются и работы по эфедрину, никотину, марихуане и изредка — по кокаину. Несмотря на то что многие стимуляторы проявляют избирательное активирующее действие на организм в состоянии покоя (в частности, на такие эффекты, как увеличение сердечного выброса, что могло бы иметь определенное значение при выполнении физических нагрузок), все же результаты большинства научных исследований свидетельствуют о том, что эти вещества не оказывают положительного влияния на физиологические функции в условиях выполнения физических нагрузок. В частности, установлено, что показатели ритма сердечных сокращений, скорости кровотока, легочной вентиляции и потребления кислорода под влиянием стимуляторов при выполнении предельной мышечной работы не улучшаются. Это, очевидно, связано с тем, что естественные эффекты катехоламинов и других стрессовых гормонов, вырабатываемых организмом при мышечной деятельности, превышают стимулирующий эффект экзогенных стимуляторов, в связи с чем последние не способны дополнительно проявить положительное влияние на физическую работоспособность. Тем не менее, несмотря на отсутствие изменения параметров физиологических функций во время выполнения физической нагрузки под действием стимуляторов, последние все же способны повысить работоспособность, но за счет воздействия только на психологические механизмы.

В исследованиях, проведенных с такими психомоторными стимуляторами, как производные фенамина, показано сокращение времени рефлекторных реакций у испытуемых при утомлении, а также увеличение показателей силы и мощности в состоянии покоя. В частности, по мнению В. Шенцера (1997), эффективность фенамина и его производных научно доказана: они повышают физическую работоспособность организма, особенно в состоянии утомления. Под влиянием производных фенамина улучшаются показатели устойчивости отдельных групп мышц к развитию утомления, однако не в результате прямого воздействия на эффективность энергопродукции в мышцах, а за счет увеличения физиологической толерантности к болевым ощущениям, одной из причин возникновения которых является увеличение концентрации в крови и мышцах молочной кислоты. Что касается кофеина, то по сравнению с производными амфетамина его стимулирующее действие выражено слабее; мало того, положительное влияние кофеина на такие показатели физической работоспособности, как время ответной реакции, сила, мощность и локальная выносливость, подтверждается результатами далеко не всех научных исследований.

Психомоторные стимуляторы (производные фенамина, кофеин) способствуют повышению аэробной выносливости; эффект является дозозависимым. В частности, установлено повышение выносливости, обычно оцениваемой в гестирующих велоэргометрических или тредмильных нагрузках до отказа продолжительностью 50—120 мин. В одной из работ было показано значительное улучшение показателей физической работоспособности у испытуемых, принявших кофеин в дозе  $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  массы тела, тогда как доза  $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  оказалась неэффективной.

Существует предположение, что причиной повышения аэробной выносливости под влиянием кофеина является способность последнего участвовать в сохранении запасов мышечного гликогена за счет повышения утилизации свободных жирных кислот как энергетического источника при мышечной деятельности. Тем не менее это предположение пока что так и остается только предположением, потому что установленный факт повышенного использования запасов жира в мышцах не является убедительным доказательством свойства кофеина экономить запасы мышечного гликогена. Поэтому можно говорить о том, что физиологические механизмы положительного влияния кофеина на физическую рабо-



тоспособность пока еще окончательно не установлены. Большинство же исследователей полагает, что такой эффект может быть обусловлен улучшением психологических функций, позволяющих выполнять большой объем физических нагрузок и повышать сопротивляемость организма развитию утомления. Подтверждением этой точки зрения могут служить результаты одного из исследований, в котором было показано, что прием испытуемыми кофеина способствует снижению уровня психологического стресса во время 90-минутного бега на тредмиле.

Таким образом, результаты ряда лабораторных и полевых научных исследований свидетельствуют о том, что некоторые стимуляторы обладают эргогенными свойствами. Можно ли эти выводы экстраполировать на соревнующихся спортсменов? С точки зрения М. Уильямса (1997), не всегда: вполне возможно, что обстановка, присущая соревновательной деятельности, сама обеспечивает адекватную естественную физиологическую стимуляцию, и что дополнительная стимуляция за счет применения стимуляторов окажется неэффективной.

Что касается кокаина, то, как было отмечено выше, научных подтверждений его положительного влияния на спортивную работоспособность нет, во всяком случае, нам не удалось их найти в доступной научной литературе. Это и понятно: кокаин — препарат, вызывающий наркотическую зависимость, и исследования с участием людей, если только таковое не обусловлено медицинской необходимостью, однозначно выходят за рамки морально-этических норм. В последнее время появились сообщения, что некоторые культуристы используют кокаин в период подготовки к соревнованиям. Возможно, преимущества, которые обеспечиваются этим наркотиком, заключаются в том, что он усиливает выносливость во время тренировки, особенно в течение двух последних недель перед соревнованиями, когда ограничения в калориях не оставляют спортсмену никаких источников энергии для тренировки. Возможно, кокаин позволяет легче переносить недостаток калорий, так как он подавляет чувство голода. При приеме кокаина снижается и потребность во сне. Многие культуристы обнаружили, что чем меньше они спят в течение двух последних недель перед соревнованием, тем больше калорий они “сжигают” и тем больше жира расходуется в качестве источника энергии, вследствие чего их мускулатура становится подчеркнута обезжиренной и рельефной. Кокаин также обладает моче-

гонным действием, что тоже делает мышцы более выразительными на некоторый период времени. К сожалению, спортсмен может просто умереть, если легкие недомогания, связанные с нарушением функции печени, не заставят его вовремя прервать “кокаиновую программу”. К счастью, использование кокаина спортсменами не нашло широкого применения.

Какие же в целом можно сделать выводы относительно применения стимуляторов в спорте? Насколько в целом оправдан их запрет? И есть ли смысл спортсменам их применять (даже, несмотря на запрет)? Сразу оговоримся, что обсуждение этого вопроса, и не только в отношении стимуляторов, но и других классов запрещенных веществ, носит теоретический характер, и ни в коей мере не должно рассматриваться как “агитация” за применение таких препаратов.

Необходимо отметить, что использование большинства веществ, отнесенных к стимуляторам, в особенности кокаина и производных фенамина, в тренировочном процессе и при подготовке к соревнованиям — абсолютно недопустимое с медицинской точки зрения явление и большую ошибку допускают спортсмены, которые на это идут, поскольку это может привести к существенному ухудшению их здоровья. После приема высоких доз стимуляторов (в частности, фенамина и его производных) могут наступать психические расстройства и галлюцинации. Постепенно развивается тяжелая форма психической зависимости от этих препаратов. Проявляются нежелательные побочные эффекты, аналогичные эффекту норадреналина: сужение кровеносных сосудов и повышение кровяного давления с выраженным потоотделением. Тело “бросает в жар”, механизмы терморегуляции не в состоянии адекватно регулировать теплообмен организма. Возможен тепловой удар. Эти препараты также стимулируют диурез, что может привести к обезвоживанию организма, они повышают уровень основного обмена и температуру тела, ограничивают приток крови к коже, что затрудняет теплоотдачу, маскируют развитие утомления, вследствие чего спортсмены способны выполнять физические нагрузки сверх естественного предела. Все эти факторы могут способствовать повышению температуры тела до опасных границ. Известно большое количество случаев инфаркта миокарда, которые иногда заканчивались летальным исходом. Более того, известно, что в некоторых случаях производные фенамина способны отрицательно влиять на результаты спортивных соревнований. Например,



с усилением волнения и повышением тремора, производные фенамина способны снизить показатели спортивной работоспособности в тех видах спорта, для которых важным является управление двигательными действиями.

Но, несомненно, самыми весомыми в пользу отказа от применения кокаина, фенамина и его производных являются все-таки аргументы медицинского характера. Еще раз напомним, что при систематическом применении кокаин и производные фенамина способны вызывать лекарственную зависимость (наркоманию), а их применение в больших дозах может привести к тяжелым побочным эффектам и летальному исходу.

Тем не менее, очевидно, применение далеко не всех стимуляторов (и тем более далеко не во всех случаях) следует рассматривать как однозначно отрицательное явление. В данном случае речь идет о кофеине. Тот факт, что кофеин в ряде случаев может улучшить переносимость физических нагрузок, позволяет зачастую рассматривать его применение спортсменами как оправданное с медицинской точки зрения. Кофеин является ингредиентом многих напитков и пищевых продуктов, с 2008 г. ограничения на его применение сняты. Однако следует заметить, что результаты не всех исследований подтверждают эффективность применения кофеина как средства, способствующего повышению спортивной работоспособности.

Очевидно, проявление эргогенных свойств кофеина в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому рекомендовать его можно только тем спортсменам, на организм которых он оказывает желаемое действие.

Многие спортсмены, специализирующиеся в видах спорта, требующих проявления выносливости, полагают, что теория гликогенной защиты вполне обоснована. Поэтому за несколько дней до соревнований они предпочитают воздерживаться от приема кофеина. Это объясняется тем, что у большинства людей развивается толерантность к кофеину, поэтому для получения желаемого эффекта следует потреблять его в более высоких дозах. Однако в ряде последних работ было показано, что воздержание от приема кофеина в течение 4 дней способствует в некоторой степени снижению толерантности и последующее применение кофеина оказывает более сильное потенцирующее действие, что, в частности, выражается в высоком уровне свободных жирных кислот в крови.

Результаты исследований свидетельствуют также о том, что диета с высоким содержанием углеводов и прием углеводов перед соревнованием притупляют эффект кофеина. Высокоуглеводная пища может стимулировать выделение инсулина, который угнетает выход в кровь свободных жирных кислот. Поскольку углеводное насыщение и потребление углеводов перед соревнованием оказывает в большей степени благоприятное влияние на спортивную работоспособность, то обычно практикуемое применение этих методов может отрицательно повлиять на какой-либо из положительных эффектов кофеина. Кроме того, кофеин не лишен и некоторых потенциально нежелательных сторон влияния на спортивную работоспособность спортсменов, тренирующихся в развитии выносливости. Дело в том, что кофеин является диуретиком; он также вызывает усиление базального метаболизма и теплопродукции. Оба этих физиологических эффекта могут способствовать неадекватной терморегуляции во время выполнения продолжительных физических нагрузок в условиях высокой температуры окружающей среды.

Для решения вопроса об употреблении или неупотреблении кофеина следует исходить из того, что он является лекарственным средством, на которое люди реагируют в зависимости от типа нервной системы. Многими исследованиями установлено, что у некоторых испытуемых физиологические реакции на кофеин оказывались противоположными; в частности, у тех, кто обычно не потреблял кофеин (т. е. не принимал кофеин как лекарственное средство и не употреблял содержащие кофеин пищевые продукты, такие, как кофе, чай, какао, кола и др.), работоспособность снижалась. Если спортсмен склонен к проявлению некоторых нежелательных эффектов кофеина, таких, как нервозность и тревожность, то его применение в условиях тренировочной и соревновательной деятельности противопоказано. Поэтому каждому заинтересованному кофеином спортсмену целесообразно проверить на себе его эргогенные свойства.

Как это лучше сделать? Практические советы на сей счет дает М. Уильямс (1997). Он рекомендует попробовать воздержаться в течение нескольких дней от потребления кофе, а затем выпить две его чашки перед долго продолжающейся беговой тренировкой или же другим видом физической нагрузки, направленной на развитие выносливости. Периодически выполняя такие нагрузки с предварительным потреблением кофеина или



же без него, можно сделать для себя вывод, эффективен он или нет. При желании можно вести учет времени, затраченного на выполнение физической нагрузки, а также оценить (например, по десятибалльной системе) трудность выполнения этой двигательной задачи. Для получения более объективной информации к проведению такого исследования можно привлечь помощника, который бы в процессе проведения эксперимента готовил, не ставя спортсмена в известность, обычный или декофеинизированный кофе. Используя такой способ, можно исключить плацебо-эффект.

Таким образом, кофеин может быть полезен спортсменам, занимающимся видами спорта, требующими проявления мощности, тогда как его диуретическое свойство может быть полезным (с точки зрения снижения массы тела) спортсменам-прыгунам (в длину, в высоту и с шестом), но при условии индивидуальной восприимчивости кофеина конкретным спортсменом.

Что касается эфедрина и подобных ему противобронхитических средств из группы адреномиметиков, то, с нашей точки зрения, дискуссионным является вопрос юридического ограничения их применения: эфедрин, в принципе, не имеет серьезных побочных эффектов. (Хотя, следует отметить, что для лечения бронхиальной астмы эфедрин уже практически не применяется: с этой целью используются бета-адреномиметики кратковременного или длительного действия для ингаляций или комбинации эуфиллина с глюкокортикоидами и коргликоном.)

От термина "стимуляторы" следует отличать термин "психоэнергизаторы", поскольку, несмотря на определенную схожесть звучания, эти термины означают разные группы фармакологических веществ (термин "психоэнергизаторы", в отличие от термина "стимуляторы", с фармакологической точки зрения абсолютно корректен). Психоэнергизаторы относительно недавно вошли в клиническую практику. К ним относятся лекарственные вещества, основным эффектом которых является улучшение клеточного метаболизма, нарушенного в результате патологического состояния. В частности, следствием улучшения клеточного метаболизма является повышение физической работоспособности. К психоэнергизаторам относятся: гептаминол (метаболит, встречающийся в нервных клетках, клетках миокарда и поперечнополосатых мышцах); диметиламиноэтанол (деанол) — предшественник ацетилхолина в центральной нервной системе; панклар —

фосфорный эфир диметиламиноэтанола, один из промежуточных продуктов в синтезе фосфолипидов мозга; ацефен, выделенный и изученный при разработке стимуляторов растений; мефексамид, как и ацефен, относящийся к группе ауксинов; эуклидан, производное никотиновой кислоты; актебрал; тонибрал — производное янтарной кислоты (по мнению ряда исследователей, ацефен и мефексамид ближе примыкают к группе ноотропных средств).

В клинике психоэнергизаторы применяют для лечения хронического утомления в геронтологической практике. Они оказались достаточно эффективны при инволюционных психозах, в восстановительный период после тяжелых инфекций и болезней на фоне гормональной недостаточности. Эффективность при такого рода патологических состояниях связана с влиянием препаратов на выработку и трансформацию энергии в клетке. Психоэнергизаторы малотоксичны и не обладают кумулятивными свойствами. В бывшем СССР из препаратов данной группы для клинического применения был разрешен только ацефен, остальные — использовались и используются во Франции и Италии. Ряд экспериментальных и клинических фактов свидетельствуют о целесообразности использования психоэнергизаторов в качестве средств повышения физической работоспособности, в том числе и у спортсменов высокой квалификации. В частности, известно, что тонибрал используется во Франции в процессе подготовки спортсменов.

Из психоэнергизаторов запрещенным веществом является гептаминол, который в Списке запрещенных веществ и методов присутствует в классе стимуляторов.

Не совсем логичным и оправданным, с точки зрения многих фармакологов и спортивных медиков, является причисление к стимуляторам не только гептаминола, но также бромантана и фенотропила (карфедона). Бромантан — актопротектор из группы производных адамантана, разработанный в бывшем СССР (Ленинградская военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, кафедра фармакологии; НИИ боевой травмы; Институт фармакологии АМН СССР) для потребностей военной и космической медицины. Решение о включении бромантана в список допинговых средств, относящихся к стимуляторам, Медицинская комиссия МОК приняла непосредственно перед Олимпийскими играми в Атланте (1996). Во время этих игр семь спортсменов, которые применяли бромантан, были дисквалифицированы.



В конце Игр дисквалификация атлетов была упразднена судейской коллегией, что произошло на Олимпийских играх впервые. Судейская коллегия обосновала свое решение недостаточностью научных данных для того, чтобы причислить бромантан к стимуляторам. В настоящее время бромантан окончательно зарегистрирован WADA как запрещенное вещество и внесен в список стимуляторов.

Бромантан сочетает в себе свойства “мягкого” психостимулятора и актопротектора, замедляет развитие нервно-психического и физического утомления, ускоряет восстановление работоспособности, особенно при деятельности в осложненных условиях (гипертермия, гипоксия). Толерантность к действию препарата не выражена, после прекращения его длительного курсового приема не возникает синдрома отмены; в отличие от психостимуляторов фенилалкиламинового ряда (производных фенамина), бромантан не вызывает эйфории. Следовательно, говорить о том, что применение препарата способно нанести вред здоровью спортсменов, нет оснований. Правда, бромантан имеет одно специфичное свойство — он является также средством, хорошо маскирующим другие запрещенные препараты (особенно анаболические стероиды). В среде спортивных специалистов существует точка зрения, что основной причиной запрещения бромантана стало не столько влияние последнего на спортивную работоспособность (и тем более его вредность для здоровья), сколько указанное свойство маскировать наличие в пробах анаболических стероидов и их метаболитов.

Следует отметить, что к производным адамантана относятся препараты с разными фармакологическими свойствами — мидантан и мемантин (средства терапии различных дегенеративных заболеваний ЦНС), противовирусные средства — ремантадин и адапромин, ноотроп адафеноксат, противоопухолевый антиметаболит ДАМР.

Для различных производных адамантана характерны нейрпсихотропное действие активирующего, реже депримирующего типа, иммуномодулирующие, противовирусные, противомикробные и антипротозойные, противоопухолевые свойства, противовоспалительная и анальгезирующая активность, влияние на цитохромзависимые ферментные системы печени. Нейрпсихотропные эффекты активирующего типа — специфическое дофаминположительное действие: активация постсинаптических дофаминовых рецепторов, усиление высвобождения и блокада обратного захвата медиатора пресинаптическими терминала-

ми. Общим свойством этих соединений является их высокая мембранотропная активность, определяемая адамантановым ядром с его высокой липофильностью.

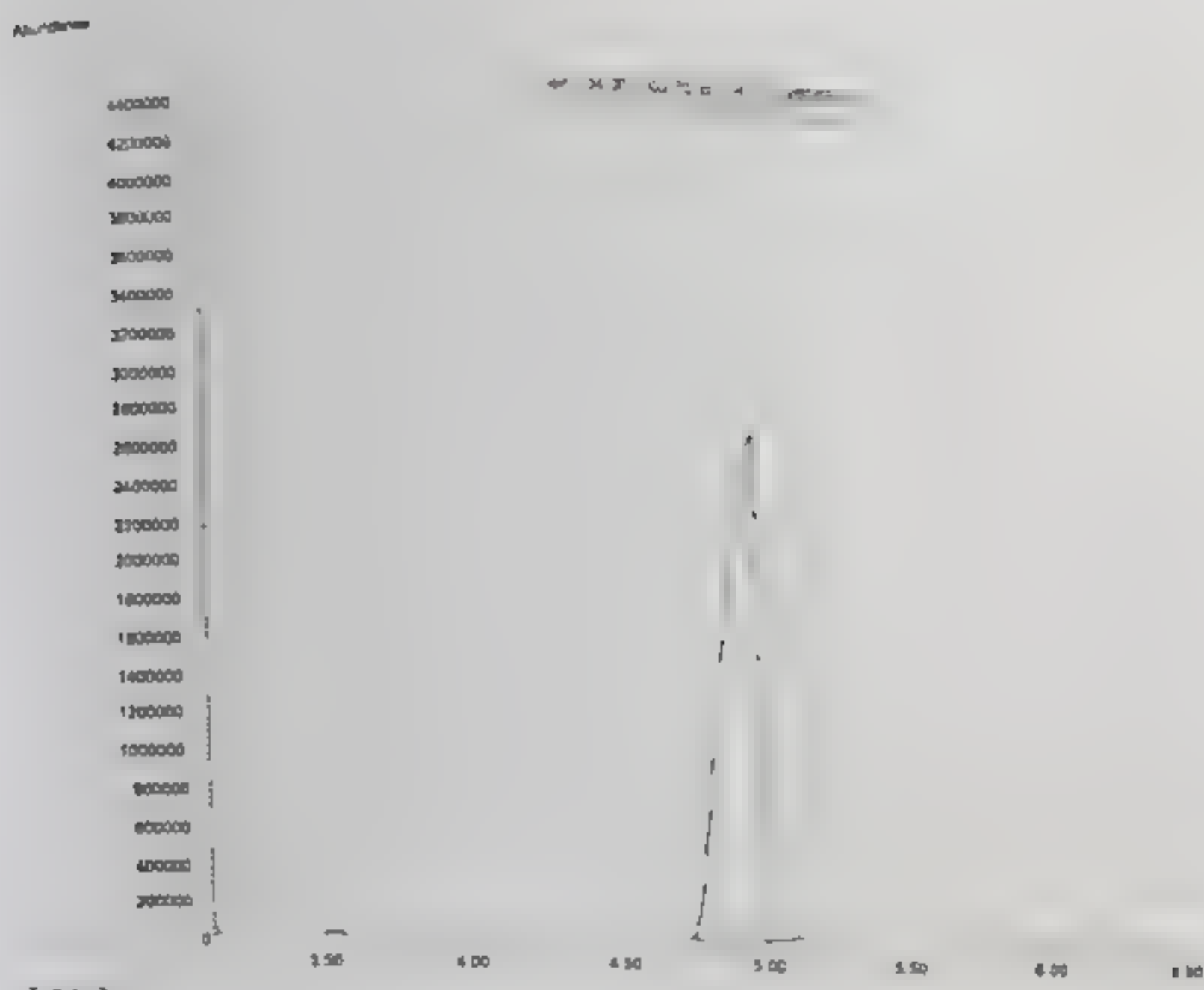
Говоря о производных адамантана, нельзя не упомянуть о хлодантане, который также представляет интерес для спортивной медицины. Это адаптоген экстренного действия. В отличие от известных средств с таким эффектом (дибазол, препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, пантокрин и др.), его поливалентный и более высокий защитный эффект развивается после однократного или короткого курсового (1–3 дня) введения. Кроме того, препарат уменьшает активность избыточного уровня процессов перекисного окисления липидов, способствует сохранению целостности клеточных мембран, оптимизирует при этом соотношение глюкокортикоидов и инсулина. Данные о том, можно ли его выявить с помощью тест-систем, предназначенных для определения бромантана, в литературе отсутствуют, равно как и данные о его применении в спорте.

Фенотропил (карфедон) — ноотропный препарат, имеющий некоторое структурное сходство с фенамином, и проявляющий в силу этого при применении в высоких дозах психостимулирующий эффект. Вместе с тем при применении в терапевтических дозах подобного действия практически не наблюдается. Фармакология фенотропила описана в главе 2. На рисунке 3.16 представлены хроматограмма по выделенным ионам и масс-спектр фенотропила.

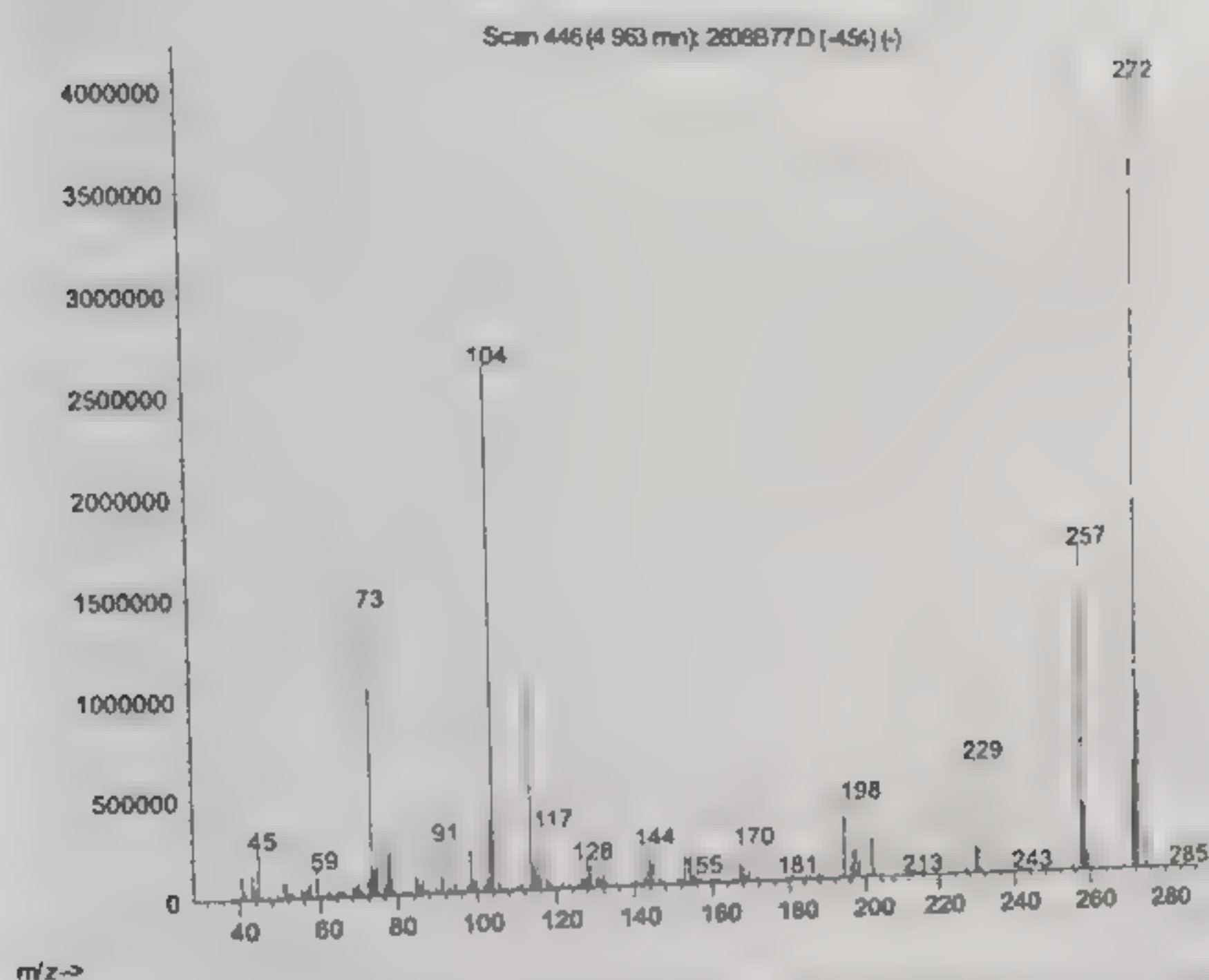
## НАРКОТИКИ (КЛАСС S 7)

К классу “наркотиков”, согласно Списку запрещенных веществ и методов (2008), относят наркотические анальгетики — бупренорфин, декстроморамид, диаморфин (героин) (исключенный в настоящее время из всех Фармакопей), фентанил и его производные, гидроморфион, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин. Таким образом, этот класс веществ более корректно было бы называть “наркотические анальгетики”, поскольку термин “наркотики” более широкий и включает в себя также средства для наркоза (эфир для наркоза, фторотан, кетамин и др.) и вещества, вызывающие наркотическую зависимость (например, кокаин, фенobarбитал и др.). Необходимо также учесть, что термины, используемые в наркологии, в первую очередь





Abundance



**РИСУНОК 3.16** — Хроматограмма по выделенным ионам и масс-спектр фенотропила (карфедона)

такие, как “наркотические средства”, “наркомания”, уже являются достоянием не столько медиков, сколько юристов, социологов и др. Эти термины используются с позиции юридической, социальной как в международных договорах, конвенциях, так и в национальных законодательствах.

Термин “наркотическое средство” с юридических позиций содержит в себе три критерия: медицинский, социальный, юридический. Они взаимозависимы и в правовом аспекте обязывают признавать средство наркотическим только при единстве трех критериев: 1) медицинского, если это вещество или лекарственное средство оказывает специфическое (стимулирующее, седативное, галлюциногенное и др.) действие на ЦНС, что является причиной его немедицинского по-

требления; 2) социального, если это немедицинское потребление принимает большие масштабы и приобретает социальную значимость; 3) юридического, если исходя из двух упомянутых выше предпосылок с учетом экономических, психологических и других положений соответствующее юридическое уполномоченное лицо (в Украине — министр здравоохранения Украины) это средство признало наркотическим средством и включило в список наркотических средств (после решения Комитета по контролю за оборотом наркотиков).

Так как ряд терминов используется в уголовном законодательстве, то применение их для обозначения определенного явления может повлечь за собой применение соответствующей статьи “Уголовного кодекса Украины”.

Вопросы терминологии имеют также исключительно важное значение и с позиции международных конвенций. Применяя термин “наркотические средства”, следует рассмотреть вопрос о необходимости нотификации, и в установленном порядке о включении этого вещества в соответствующие списки Единой Конвенции, учесть законодательные акты, предусматривающие лимитирование производства тех веществ, которые именуются наркотическими, согласование объема производства с международными контрольными органами, а также регулярную информацию ООН по вопросам производства, потребления, экспорта и импорта этих веществ. Как известно, вещества, признанные наркотическими, подлежат экспорту и импорту только в рамках Единой Конвенции 1961 г., с применением системы взаимной информации сторон и контрольного органа ООН.

Таким образом, применение, казалось бы, совершенно понятного термина “наркотические средства” к любому веществу, исходя только из фармакологических позиций, недопустимо, так как необходимо в это понятие вкладывать как медицинское значение названия этого вещества, так и юридическое и социальное понимание.

Исходя из международного и национального права, в частности украинского, наркотическим средством можно называть только то вещество или лекарственное средство, которые соответствующим правовым актом признаны наркотическим средством. Вещество признано наркотическим только в том случае, если оно оказывает соответствующее действие на ЦНС, являющееся причиной повторного его потребления не с медицинской целью, и если такое немедицинское потребление принимает масштабы, приобретающие социальное значение.



Обратимся к классификации WADA и обнаружим достаточно интересные вещи. Действительно, большинство наркотиков по определению WADA являются таковыми и в юридическом аспекте; вместе с тем юридически являются наркотическими средствами и ряд веществ, отнесенных к стимуляторам (кокаин, фенамин и его производные, и др.), а также каннабиноиды (марихуана).

Таким образом, термин “наркотики” не соответствует в полной мере ни медицинскому (фармакологическому) его пониманию, ни юридическому определению. Исходя из сказанного, говоря о веществах, классифицированных WADA как “наркотики”, мы будем использовать корректный медицинский термин “наркотические анальгетики”, которым в современной фармакологии обозначают именно эти препараты.

Фармакология наркотических анальгетиков с точки зрения их применения в клинической медицине описана в соответствующей части главы 2. Ниже мы рассмотрим наркотические анальгетики только с точки зрения применения их в спорте как допинговых веществ.

Наркотические анальгетики — это лекарственные средства природного, полусинтетического и синтетического происхождения, которые обладают выраженным болеутоляющим эффектом с преимущественным влиянием на ЦНС и вызывают психическую и физическую зависимость (наркоманию). По химическому строению наркотические анальгетики классифицируются на производные фенантрена (морфин, кодеин, омнопон), фенилпиперидина (промедол, фентанил), бензоморфана (пентазоцин). Эталонным препаратом из группы наркотических анальгетиков является морфин. Применяют наркотические анальгетики при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями, при неукротимом (представляющим опасность для жизни) кашле, при сильной одышке (сердечная недостаточность), при отеке легких, т. е. в тех случаях, когда ненаркотические анальгетики неэффективны. Следует отметить, что некоторые вещества, относящиеся по действию к наркотическим анальгетикам (например, героин, бета-гидрокси-3-метилфентанил, дезоморфин, эторфин, тиофентанил и др.), исключены практически из всех Фармакопей, поскольку зачастую они вызывают зависимость уже после первой инъекции; изготовление, распространение и применение таких веществ запрещено практически во всех странах. Эти вещества имеют статус особо опасных наркотических средств, оборот которых запрещен.

**Морфин** — натуральный ингредиент опия (млечный сок из незрелых коробочек мака снотворного — *Papaver somniferum*, высушенный на воздухе). Опиум может содержать до 10—20 % морфина. Некоторое его количество содержится в маковой соломке, и, возможно, в некоторых других видах мака. Опиум представляет собой смесь минеральных и органических веществ: алкалоидов, белков, слизи, пектинов, кислот, каучука, красителей. Главными соединениями опия являются алкалоиды (их более 20). По химической структуре они делятся на две группы: производные пиперидинфенантрена (морфин, кодеин, тебаин) и бензилизохинолина (папаверин, наркотин, нарцеин и др.).

Кроме морфина, в медицинской практике используют **омнопон** (новогаленовый препарат опия, в состав которого входят все алкалоиды опия в виде хлоридов, в том числе морфин — около 50 %), **этилморфина гидрохлорид** (в Украине не зарегистрирован), **промедол**, **фентанил**, **альфентанил**, **суфентанил**, **лорфентинил**, **пентазоцин**, **бупренорфин**, **буторфанол**, **трамадол**, **кодеин**.

Опиум является одним из древнейших лекарственных средств. О его применении найдены записи у египтян и шумеров. Из стран Среднего Востока сведения о свойствах опия распространились в Грецию, Китай, Индию и другие страны. Сведения об использовании опия в медицинской практике можно найти в трудах Гиппократов и Авиценны. В Европе введение опия в медицину приписывают Парацельсу (XVI в.) — приготовлявшаяся им настойка была названа лауданумом. Лауданум считался панацеей в течение трех столетий, его применяли при бессоннице и возбуждении, при слабости и истощении, при болях, кровотечениях, кашлях и поносах. Существовали и другие средневековые препараты опия — так называемый териак, или диаскоридий Фракасторо, “универсальное целительное средство” лауданум Сайденхема (настойка, 1 г которой соответствует примерно 10 мг морфина), Доверов порошок (1 г содержит 5 сантиграммов опиумной вытяжки). Таким образом, вплоть до начала XIX в. в медицине применялись лишь более или менее очищенные препараты опия. К концу XIX в. в США и Европе опиум в виде различных лекарственных препаратов повсеместно продавался легально.

В 1803 г. немецкий аптекарь Ф. Сертюрнер выделил из опия его основной алкалоид, которому дал название “морфин” (в честь древнегреческого бога сна Морфея) и описал его свойства. Практически одновременно морфин был выделен



фармацевтом наполеоновской армии А. Сегеном во Франции. Морфин стал первым алкалоидом, полученным в очищенном виде. Он использовался не только как снотворное средство, но и как анальгетик, что оказалось очень кстати в эпоху охвативших Европу наполеоновских войн с их десятками тысяч раненых.

Следующий шаг был сделан в середине XIX в.: в 1850 г. морфин был получен синтетическим путем (отметим, что химический синтез морфина оказался промышленно невыгодным, поэтому во всем мире морфин до сих пор продолжают получать из опия), в 1853 г. А. Вуд ввел в практику инъекционный метод, а в 1854 г. начался новый период европейских войн, от Крымской до франко-прусской, — предложение подоспело как раз к пику спроса на анальгетики.

Наркогенное действие морфина стало известно с 1870 г., когда с изобретением шприца морфий стал вводиться парентерально. До этого опасность опиатов в Европе не была известна. Случаи злоупотребления лауданумом, разумеется, были, но возникавшие при этом расстройства причинно не связывались с действием опия, а расценивались как конституциональные черты “вырождения”.

На основе химической структуры морфина было синтезировано более 250 веществ, часть из которых обладает выраженными анальгезирующими свойствами. Среди них особое внимание заслуживает диацетилморфин, синтезированный немецким химиком Г. Дрессером, и запущенный в производство фирмой “Байер” в 1898 г. под торговым названием “героин”. Очень скоро выявилась непревзойденная мощь героина, оправдавшего свое древнегреческое название и в терапевтическом отношении, и в наркогенности. Героин получил быстрое распространение, став одним из основных “столпов” наркомании в мире. Из Германии он перекочевал во Францию, где завоевал мир наркоманов на Монмартре и в Марселе. Затем — Англия, Италия, Испания... Еще в 1922 г. на Дальнем Востоке отмечается появление “красных пилюль”, пришедших на смену лепешкам опия в курильнях Гонконга, Шанхая, Сингапура и Манилы. Эти “красные пилюли” продавались по более низкой цене, чем опий, и вскоре заполнили местные рынки, пользуясь огромным спросом у неимущих наркоманов. Прошло совсем немного времени, и героин “пересек” Тихий океан, проникнув в США, где за последние 30—40 лет “зарекомендовал” себя как один из самых популярных наркотиков. Законодательное преследование

нелегального изготовления и распространения опиатов началось в США в 1914 г. так называемым Актом Гаррисона и закончилось полным запретом на использование героина уже в 1924 г. В 1960-е годы только три страны еще применяли героин в медицинских целях (54 кг в год — Великобритания, 1 кг — Франция, 5 кг — Бельгия). Сегодня героин исключен из всех Фармакопей и в медицинских целях не применяется; борьба с нелегальным изготовлением и распространением героина ведется во всех цивилизованных странах.

Вещества с анальгетическим и наркотическим действием были обнаружены не только среди производных морфина, но и среди представителей других химических групп.

Метадон (торг. назв. — амидон, аданон, фенадон, долофин, физептон, гептадон) является синтетическим опиоидом и, отличаясь от морфина по химической структуре, оказывает на организм человека во многом сходное действие. Изучение метадона началось с 1946 г., когда было установлено, что он является наркотическим анальгетиком. Некоторое время его использовали как замену морфина при сильных болях, причем, в отличие от морфина, метадон эффективен при пероральном применении. Метадон имеет высокое сродство к мю-опиоидным рецепторам и с 1963 г. применяется для лечения больных с опиатной (героиновой) зависимостью. Толерантность к метадону развивается медленно. Наркотический потенциал и длительность эйфорического эффекта сопоставима с известными для морфина.

Фентанил и его аналоги представляют класс синтетических наркотиков, многие из которых синтезированы в подпольных лабораториях с использованием обычных доступных реагентов и простого химического оборудования. Биологическое действие фентанилов подобно действию опиатов, однако, некоторые фентанилы по эффективности в сотни раз превышают эффективность морфина. К настоящему времени синтезировано более сотни аналогов фентанила, которые различаются только по силе и продолжительности действия, из них более 12 “циркулируют” на нелегальном рынке наркотиков в различных странах.

Сам фентанил — синтетический наркотический анальгетик высокой эффективности (в 100 раз сильнее морфина) и короткого действия — был синтезирован впервые в конце 1950-х годов фармацевтической компанией Janssen в Бельгии. Под названием Sublimaze он введен в клиническую



медицину как внутривенный анестетик для пре- и постоперативной медикации. Эффект наступает через 1—2 мин и длится 30—60 мин.

Вскоре после этого синтезированы два других аналога: альфентанил и суфентанил. Оба предназначены для обезболивания при хирургических операциях: альфентанил как анальгетик ультракороткого действия (5—10 мин) и суфентанил, вследствие исключительной эффективности анальгетического действия, — для использования в кардиохирургии.

Среди других соединений этой группы следует выделить **карфентанил** — очень сильный анальгетик, используемый в ружейных капсулах для обездвиживания диких животных, и **лофентанил**, отличающийся очень длительным действием, который эффективен в травматологии.

Начало нелегального применения фентанила приходится на середину 1970-х годов, когда появились сведения об использовании фармацевтического фентанила в качестве допинга на лошадиных скачках и о его применении врачами, медсестрами и фармацевтами в немедицинских целях. Подпольно синтезированные аналоги фентанила впервые появились в 1979 г., когда было установлено, что причиной большого числа смертей в Калифорнии (США) от передозировки неизвестного наркотика, представленного распространителями “на улице” как героин, является аналог фентанила — **α-метилфентанил**. Дальнейшее изучение показало, что α-метилфентанил в 2 раза сильнее фентанила и в 200 раз — морфина. Симптомы, обнаруженные при вскрытиях, были идентичны известным симптомам, сопутствующим смертям от передозировки героина. Сообщалось, что жертвы принимали наркотик, называемый либо China White, либо Synthetic Heroin. Причиной всех этих смертей явилась передозировка, поскольку жертвы не имели информации о значительном превышении эффективности α-метилфентанила по отношению к героину.

В следующее десятилетие в нелегальной продаже появилось, по крайней мере, еще 10 различных аналогов фентанила, за чем последовало более 100 зарегистрированных смертей, непосредственно приписываемых их действию.

Пик нелегального использования фентанилов в США приходился на 1985 г., затем в течение нескольких последующих лет наблюдалось устойчивое снижение до осени 1988 г., когда подпольные лаборатории синтезировали и выбросили на нелегальный рынок **3-метилфентанил** — мощный и наиболее опасный аналог фентанила, в 6000 раз

превышающий морфин и в 1000 раз героин по эффективности, и вызвавший новую вспышку смертей среди опийных наркоманов. Минимальная летальная доза 3-метилфентанила оценивается в 250 мкг. В настоящее время это наиболее распространенный аналог фентанила, представляющий смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 80:20. Сам фентанил также синтезируют в подпольных лабораториях, и в этом случае он содержит примесь исходного продукта синтеза бензилфентанила.

Все запрещенные аналоги фентанила оказывают на организм качественно подобное фармакологическое действие опиатного типа и отличаются только по эффективности и продолжительности действия.

Сегодня в нелегальном обороте наркотиков могут находиться аналоги фентанила — **3-метилфентанил**, **α-метилфентанил**, **ацетил-α-метилфентанил**, **β-гидроксифентанил**, **тиофентанил**, **α-метилтиофентанил**, **пара-фторфентанил**, **β-гидрокси-3-метилфентанил**. Все они являются запрещенными и включены в Список 1 Единой Конвенции по наркотическим средствам. Международный контроль и систему борьбы с наркотиками в самом широком смысле возглавляет Всемирная организация здравоохранения под эгидой ООН. Мы специально достаточно подробно остановились на подпольных препаратах, поскольку не исключено их использование спортсменами как допинговых средств.

В США и странах Западной Европы в профессиональном спорте наркотические анальгетики регулярно используют от 10 до 20 % спортсменов. В ряде случаев злоупотребление наркотическими анальгетиками приводило к летальным исходам. Например, в 1963 г. от передозировки героина скончался американский футболист Б. Лимпскомб.

**Особенности фармакологического действия и применение в практике спорта.** Основа механизма действия морфина и других наркотических анальгетиков состоит в их взаимодействии с опиатными (морфиновыми, энкефалиновыми) рецепторами центральной нервной системы, что приводит к моделированию эффектов “внутренних морфинов”, энкефалинов, эндорфинов. Специфическое связывание лиганда приводит к трансформации сигнала в биохимический ответ. Для морфина характерно универсальное антистрессовое действие.

Применение наркотических анальгетиков в спорте обусловлено тем, что они увеличивают толерантность к болевым ощущениям, что способ-



ствует повышению спортивной работоспособности за счет продолжения выполнения физической нагрузки за чертой естественного ограничения. Наркотические анальгетики способствуют также повышению уверенности в своих силах. Этот эффект может положительно отражаться у представителей тех видов спорта, для которых сила и выносливость являются ведущими двигательными качествами.

Злоупотребление этими веществами в спорте в прошлые годы было причиной их включения МОК в список запрещенных фармакологических препаратов. Запрещение в дальнейшем привело к тому, что производство и применение данных веществ по национальным законам и международным соглашениям было ограничено. Этот запрет совпадает с рекомендациями международных организаций здоровья в борьбе против злоупотреблений наркотиками.

Среди побочных действий наркотических анальгетиков различают главным образом острое и хроническое. Самым тяжелым острым побочным действием при передозировке является паралич органов дыхания, причем это может привести к поражению сосудов (нарушение снабжения кислородом) и к шоковому состоянию, гипоксии, связанной с нарушением кровообращения. Известны также летальные исходы при употреблении этих лекарственных препаратов. Длительное применение наркотических анальгетиков приводит к появлению наркотической зависимости (наркомания).

Состоянием на январь 2008 г. запрещенными для применения в спорте являются все сильные наркотические препараты (бупренорфин, декстроморамид, героин, метадон, морфин, пентазон, петидин и близкие к ним вещества). Вместе с тем разрешается использовать некоторые более слабые препараты (кодеин, декстропропоксифен, декстрометорфан, дифеноксилат, дигидрокодеин, фолкодин, пропоксифен и трамадол). Они намного слабее, чем морфин, и крайне редко вызывают привыкание, их используют только для снятия сильных болевых ощущений у спортсменов. Если запрет на использование таких веществ, как героин, является однозначно абсолютно оправданным, то по поводу, например, морфина, можно дискутировать. Это связано с тем, что не являющийся лекарственным средством героин очень часто вызывает наркотическую зависимость уже после первой инъекции; в то же время морфин после разовой инъекции зависимость не вызывает, и его применение (а также применение близ-

ких по действию к нему препаратов), вероятно, могло бы быть оправданным в случае сильной болевой реакции при травме у спортсменов. Тем не менее спортсменам, тренерам и спортивным врачам следует руководствоваться действующими на сегодня нормативными документами WADA.

## КАННАБИНОИДЫ (КЛАСС S 8)

Каннабис (*Cannabis sativa* L.) — повсеместно распространенная дикорастущая конопля, с давних пор, благодаря психоактивным свойствам, используемая для лечения, а также для достижения особого экстатического состояния как эйфоригенное и галлюциногенное средство.

Формы каннабиса, производимые нелегально:

- **марихуана** — высушенная и измельченная верхняя часть растения с листьями и цветками, в которых содержание активных веществ наиболее высоко. Содержание психоактивных веществ в марихуане доходит до 13—15 %;

- **гашиш (hash)** — смола (смолка), производимая каннабисом в определенный период вегетации, зеленого, темно-коричневого или черного цвета. Содержание основного психоактивного компонента — *транс-дельта-9-тетрагидроканнабинола* (ТГК) — обычно около 2 %, но может достигать и 9—10 %;

- **гашишное масло** — концентрированный темный жидкий и вязкий по консистенции экстракт растительного материала или смолы каннабиса с содержанием ТГК от 10 до 30—60 %. Этот продукт наиболее удобен для транспортировки из-за возможности перевозки малых объемов и отсутствия запаха, поскольку масло расфасовывают в небольшие герметичные контейнеры или фармацевтические капсулы.

Способы употребления каннабиса:

- курение (вдыхание дыма) — для курения;
- используют сигареты с марихуаной (500—750 мг при содержании активного компонента ТГК 1—4 %) или обычные табачные сигареты с добавкой гашиша или небольшого количества гашишного масла. Иногда для курения используют особые стеклянные трубки. Гашишное масло добавляют и в обычные табачные сигареты и в сигареты с марихуаной или курят с применением небольших стеклянных трубок. Также распространено вдыхание паров масла, нагреваемого в пламени на алюминиевой фольге или на лезвии ножа;
- пероральное потребление (жевание, в виде заварки или как добавка к пище);
- внутривенное введение (применяют редко).



В рукописных источниках XV в. до н. э. в китайской Фармакопее указывается на использование смолы каннабиса в качестве анестетика. В медицинских и культовых целях его применяли в Индии, затем в странах Среднего Востока и Северной Африки. Термин "assassin" принесен в Европу крестоносцами из арабских стран в XI в. Это вещество использовалось в сектах при совершении обрядов. В Европе и США каннабис становится популярным с XIX в. как лекарственное и психоактивное средство. В США до 1942 г. препараты из конопли были разрешены для употребления в качестве лекарственных средств, входили в Фармакопею США и продавались в аптеках как средства широкого профиля.

Конец XIX и начало XX в. характеризуются ростом популярности марихуаны и значительным увеличением ее коммерческой продажи. Борьба на правительственном уровне ведется с 1930 г., когда Федеральные органы США по борьбе с распространением наркотиков добиваются принятия Закона, запрещающего не только выращивание конопли и коммерческую продажу, но и употребление изготавливаемых из нее препаратов. Многие штаты поддерживают этот Закон. Однако несмотря на заявления административных органов, научных институтов и организаций, накопивших достаточно фактов негативного медицинского и социального влияния наркотика, в обществе долгое время сохранялось устойчивое мнение о безопасности использования марихуаны и отсутствии привыкания.

Марихуану выделяют в класс "мягких" наркотиков, в отличие от "тяжелых" (героина). В общественном сознании укрепляется мнение об использовании марихуаны как социально приемлемого факта. Игнорирование опасности для здоровья и отсутствие запрета на фактическую популяризацию курения марихуаны в кино- и видеопродукции привели к повсеместному распространению марихуаны среди американских подростков, включая учебные заведения различного ранга. Динамика употребления марихуаны в молодежной среде в США показывает пик, приходящийся на 1960—1970 гг. В последующие годы отношение общества к этой проблеме коренным образом изменилось, миф о ее безвредности рассеивается, и большинство исследователей утвердилось во мнении, что марихуана, хотя и проявляет более низкую тенденцию к продуцированию психической и физической зависимости, все же может вызывать наркотическое пристрастие и оказывать вредное воздействие на ментальные, эмоциональные и физические функции организ-

ма. В результате совместных усилий различных государственных и общественных организаций по борьбе с распространением марихуаны в период 1975—1993 гг. отмечено некоторое снижение ее употребления в среде студентов. Вместе с тем она остается одним из наиболее часто употребляемых наркотиков молодежью США. Дискуссия о легализации препаратов из каннабиса с целью использования в медицине в качестве лекарственных средств и в качестве "мягкого" наркотика для наркоманов продолжается, несмотря на серьезность выдвигаемого аргумента о наличии опасности перехода к другим, "тяжелым" наркотикам, героину или кокаину.

До 1992 г. в США марихуана ограничено использовалась в медицинских целях (в основном для больных СПИДом, онкологическими заболеваниями и глаукомой). Но с 1992 г. только основной психоактивный компонент марихуаны — ТГК, легально производимый в США, разрешен в некоторых странах (США и Германия) к использованию в медицине под контролем и в основном для лечения глаукомы и токсикоза раковых больных, прошедших курс химиотерапии: препараты дронабиол (маринол) и набинол (цезамет). В Нидерландах и Испании выращивание небольшого количества конопли и использование ее для собственных нужд не преследуется законом. В настоящее время каннабис, его препараты и все изомеры ТГК входят в Список № 1 Постоянного Комитета по наркотикам РФ, что запрещает использование с любыми, в том числе медицинскими целями. Полностью запрещено использование каннабиса и в Украине.

За злоупотребление препаратами каннабиса были дисквалифицированы американские футболисты Р. Апчарч (1983) и Р. Дент (1987), боксер Т. Витерспун (1985), представитель конного спорта Ю. Крон (1987), американский баскетболист Э. Гриффин (1988) и ряд других известных спортсменов.

**Особенности фармакологического действия и применение в практике спортивной подготовки.** Марихуана — исходный продукт, получаемый из листьев и цветков верхних частей каннабиса, содержащих микроскопические капсулы со смолой. После высушивания марихуана содержит более 400 компонентов. При курении в результате пиролитических превращений они трансформируются в 2000 химических веществ.

Более 70 из 400 ингредиентов марихуаны составляют группу каннабиноидов, биологически активных веществ особого строения, встре-



чающихся исключительно в растении каннабис. Основной компонент, ответственный за психоактивные свойства марихуаны, — ТГК. Но суммарный эффект действия марихуаны определяется всеми активными каннабиноидами. Дельта-8-ТГК, содержание которого гораздо ниже ТГК (по некоторым данным, дельта-8-ТГК в свежем собранном материале вообще отсутствует), имеет такую же активность, как и ТГК. Каннабинол (КБН) в десять раз менее активен, чем ТГК, каннабидиол (КБД) не обладает психоактивными свойствами. Содержание ТГК, как и других каннабиноидов, зависит от вида растения. В индийской разновидности конопли, помимо транс-дельта-9-ТГК, в заметных количествах присутствуют: аналог ТГК с пропиловой боковой цепью дельта-9-тетрагидроканнабиварин (ТГВ) и КБД, в меньшем количестве — каннабидиварин, каннабихромин, *цис*-дельта-9-ТГК, каннабиварин и каннабинол. В следовых количествах — каннабигерол, каннабицикл и бутиловые аналоги ТГК, КБН и КБД. Подобно ТГК, КБН и КБД имеют в качестве заместителя в ароматическом ядре пятичленную углеводородную цепь. Пропиловые гомологи КБН и КБД — каннабиварин и каннабидиварин — составляют от 0 до 20 % их суммарного содержания. На гомологи с бутиловым заместителем приходится менее 1 % суммы КБН и КБД. Кроме нейтральных каннабиноидов, присутствуют различные каннабиноловые кислоты, особенно в формах смолы и масла.

Помимо каннабиноидов, в состав марихуаны входит множество веществ других классов: терпены, стероиды, углеводы, фенолы, карбоновые кислоты, азотсодержащие соединения, алкалоиды и др.

По некоторым данным, дельта-8-ТГК в свежем растительном материале отсутствует, но изомеризация дельта-9-ТГК в дельта-8-ТГК проходит очень легко.

Все каннабиноиды жирорастворимые вещества и накапливаются в тканях, богатых липидами: головном мозге, легких, половых органах, а также в клеточных мембранах. Проникая через стенки мембран в ядра клеток, каннабиноиды вызывают изменения в биохимических процессах и клеточном метаболизме, нарушая процессы синтеза ДНК, РНК и клеточных белков. В результате клеточная активность падает, что имеет следствием подавление соответствующей функции организма.

Обладая липофильными свойствами, после введения в организм каннабиноиды аккумулируются в жировой ткани. Высвобождение в систему

кровообращения происходит медленно, в результате чего они могут обнаруживаться в организме в течение длительного периода времени даже после однократного употребления.

Марихуана оказывает на организм стимулирующее и седативное воздействие, дополняемое при более высоких дозах галлюциногенными эффектами, и вызывает следующие явления:

- физиологические: раздражение и отек глаз (конъюнктивит), воспаление глаз, учащение пульса, усиление сердцебиения, повышение артериального давления, нарушение двигательной функции, слабость, колебания температуры тела, головная боль, головокружение, тошнота, ощущение голода;

- поведенческие: релаксация, снижение психомоторной активности, ухудшение концентрации внимания, нарушение способности правильно оценивать расстояние, снижение способности к вождению автомобиля и другой деятельности, требующей внимания, быстрая речь, безудержная болтливость;

- эмоциональные: эйфория, чувство благополучия, беззаботное состояние, чередование с состоянием тревоги и беспокойства;

- нервно-психические: ухудшение краткосрочной памяти, понимания, способности выполнения какой-либо задачи, изменение восприятия времени и пространства, повышенная тактильная чувствительность, обострение зрительного и слухового восприятия, обоняния, снижение болевого барьера, изменения в сфере сексуальных эмоций, галлюцинации, потеря осознания себя как личности, деперсонализация, психоз (при высоких дозах);

- токсические (проявление приема высоких доз): мышечные судороги, беспокойство, подозрительность, бред, паранойя, паническое состояние, нарушение мозгового кровообращения, затруднения с речью, возвратные галлюцинации (иногда после 6 мес воздержания).

Последствия длительного употребления марихуаны для различных систем организма достаточно серьезные. Что касается центральной нервной системы, то марихуана влияет на мыслительные способности, способность к пониманию, абстрактному мышлению, обучению и на краткосрочную память. Она может вызвать состояние паники, беспокойство и токсические психозы. Длительное потребление может привести к структурным и функциональным изменениям головного мозга. Курение марихуаны может оказывать влияние на умственные и физические реакции,



нарушать координацию и увеличивать время реакции. Нарушается ответная реакция человека на световые и звуковые сигналы, ухудшается способность к выполнению последовательных операций и степень восприятия. Появляется сильная потребность двигаться, ходить, разговаривать, характерны неестественные позы в состоянии покоя. Возникает хроническая усталость, появляются головные боли, тошнота. Влияние курения марихуаны на органы дыхания подобно эффектам табакокурения — бронхиты, фарингиты, синуситы, рак легких. Марихуана в большей степени, чем табак, способствует развитию заболеваний верхних дыхательных путей и отеков. Что касается сердечно-сосудистой системы, то использование марихуаны вызывает усиленное сердцебиение, учащение пульса и повышение кровяного давления. Курение марихуаны особенно опасно для людей, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Выраженное отрицательное действие марихуаны имеет и на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин. Так, у мужчин курение марихуаны снижает содержание тестостерона. Упорное и продолжительное применение может изменить гормональный фон настолько, что нарушается развитие половой функции подростков. В тяжелых случаях наблюдается уменьшение числа сперматозоидов и их подвижности, и увеличение числа аномальных клеток в сперме. У женщин каннабиноиды накапливаются в женских репродуктивных органах. Изменения мозговой деятельности может привести к нарушениям овуляции и уменьшению плодовитости. Каннабиноиды могут оказывать токсическое действие на развитие плода, вызывая отклонения при вынашивании, тяжелое протекание родов и раннюю смерть младенцев. Так называемый фетальный синдром марихуаны, характеризующийся снижением массы тела рожденных детей и отклонениями развития, наблюдается в 5 раз чаще, чем фетальный алкогольный синдром. Вместе с молоком матери каннабиноиды переходят в детский организм при кормлении.

Что касается социальных последствий длительного употребления марихуаны, то они следующие: социальная самоизоляция, переход к более "тяжелым" наркотикам, связь с преступностью.

Противоречивость имеющихся у специалистов данных ведет к тому, что до сих пор ведется дискуссия о толерантности и зависимости как неизбежных следствиях употребления марихуаны. Принято, что толерантность развивается ко многим эффектам марихуаны и наиболее веро-

ятна при длительном употреблении больших доз. Физическая зависимость относительно слабая и развивается не всегда, поэтому синдром отмены также не выраженный. Психическая зависимость сильная при хроническом употреблении.

При прекращении приема марихуаны развивается "синдром отмены", длительность которого составляет от нескольких часов до 4—5 дней. Основными проявлениями "синдрома отмены" являются тошнота, диарея, потеря аппетита, потеря массы тела, озноб и потливость, тремор, нестерпимые боли, бессонница, раздражительность, тревожное состояние, депрессия, затемненное сознание.

Поскольку курение марихуаны оказывает некоторое стимулирующее действие на организм, то некоторые спортсмены пытаются пользоваться этим с целью повышения спортивной работоспособности. В частности, довольно часто используют марихуану игроки в футбол, бейсбол, баскетбол, пловцы. Как свидетельствуют результаты научных исследований, применение этого средства может увеличить секрецию адреналина, что вызывает учащение ритма сердечных сокращений, расширение бронхов, и, в конечном итоге, — улучшить доставку кислорода работающим мышцам. Однако экспериментально было показано, что хотя курение марихуаны при выполнении физических нагрузок и оказывает незначительное влияние на некоторые физиологические параметры, как, например,  $VO_2\max$ , однако способность к проявлению выносливости снижается. Более того, установлено, что курение марихуаны снижает качество выполнения точностных двигательных задач.

Поскольку нет никаких научных данных, свидетельствующих об эргогенном эффекте марихуаны (марихуана может даже снизить спортивную работоспособность), то нет и никаких объективных предпосылок для употребления спортсменами этого вещества. Мало того, с медицинской точки зрения его употребление однозначно следует рассматривать как негативное явление, поскольку описанные отрицательные последствия для здоровья употребления марихуаны общеизвестны.

### ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (КЛАСС S 9)

Использование глюкокортикостероидов запрещено перорально, ректально, внутривенно или внутримышечно. Их применение требует разрешения на терапевтическое использование.



Для других способов их применения (внутри-суставные, вокругсуставные, околосухжильные, эпидуральные, внутрικοжные инъекции или путем ингаляции) требуется разрешение на терапевтическое использование по упрощенной процедуре, за исключением указанных ниже случаев.

Препараты местного применения при дерматологических (включая ионтофорез, фонофорез), ушных, назальных, офтальмологических, десенных, анальных нарушениях и нарушениях в полости рта не запрещены и не требуют никакой формы разрешения на терапевтическое использование.

Как известно, к гормонам коры надпочечников относятся глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

В 1930 г. Хартман с сотрудниками провели успешное лечение болезни Аддисона экстрактом надпочечников. Через семь лет Райхштейн выделил из надпочечников гидрокортизон, а еще через пять лет Ли и Сайерс получили адренотропный гормон (АКТГ). В 1946 г. Саретт синтезировал кортизон, в 1950 г. Хенч, Кендалл и Райхштайн получили Нобелевскую премию за его исследование и клиническое использование. В 1953 г. Симпсон с сотрудниками выделили из надпочечников альдостерон. Два года спустя Герцогом и его коллегами был синтезирован преднизон и преднизолон. В 1961 г. Каппелер и Швайзер получили кортикотропин. В 1981 г. была установлена структура и проведен синтез кортикотропин-рилизинг-фактора.

В качестве препаратов гормонов надпочечников в медицинской практике используют препараты глюкокортикоидов и минералокортикоидов; для стимуляции функции коры надпочечников применяют препараты АКТГ (кортикотропин и др.), а также — в некоторых странах (в Украине отсутствует) — ангиотензин (последний стимулирует секрецию минералокортикоидов). В последнее время созданию новых препаратов кортикоидов уделяется меньше внимания, чем изучению и улучшению методов их применения. Это способствует улучшению терапевтической эффективности и безопасности лечения.

Надпочечники человека выделяют два гормона, обладающих глюкокортикоидными свойствами — кортизол и кортикостерон. Кортизол в норме выделяется 10—30 мг в день, кортикостерона — 1—4 мг в день. Основной минералокортикоид, продуцируемый клубочковой зоной надпочечников — это альдостерон. Его суточная секреция составляет 50—250 мкг.

Продукция эстрогенов и андрогенов корковой зоной надпочечников в норме столь невелика, что не оказывает значительного биологического действия на организм. Это резерв, который используется при утрате секреторных функций основными органами-продуцентами.

Механизм действия глюкокортикоидов выражается в воздействии на метаболизм путем индукции или ингибирования ферментов. Эти гормоны стимулируют глюконеогенез из белков и подавляют утилизацию глюкозы в периферических тканях. Их избыток приводит к катаболизму белка с отрицательным азотистым балансом и к повышению содержания глюкозы в крови. Морфологически это выражается в атрофии структур, богатых белками, таких, как лимфатические ткани, костный матрикс и мышцы, а также в подавлении пролиферативных воспалительных процессов. В крови глюкокортикоиды вызывают быстрое уменьшение числа лимфоцитов и эозинофилов, но при этом отмечается увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов, тромбоцитов и полиглобулия. Накопление жира при избытке глюкокортикоидов характеризуется центральным типом: избыточные жировые отложения на теле сочетаются с дистрофией подкожной жировой клетчатки в зоне конечностей. Действие этих гормонов на обмен кальция выражается в негативном балансе, поскольку всасывание кальция уменьшается, а выделение увеличивается. При этом активность витамина D подавляется.

Глюкокортикоидные гормоны играют большую роль в стабилизации клеточных мембран и мембран органелл (микроструктур клеток). В значительной степени противовоспалительные и антиоксидантные эффекты объясняются стабилизацией лизосомальных мембран (оболочек пузырьков, содержащих воспалительные ферменты), при которой предотвращается выделение ферментов, повреждающих клетки. Также уменьшается проницаемость капиллярных мембран, что препятствует отеку при воспалении.

Глюкокортикоиды подавляют иммунные реакции и в очень больших дозах вызывают угнетение выработки антител. Однако этот эффект наблюдается спустя 7—10 дней после начала терапии. Рак лимфоидной ткани под действием глюкокортикоидов подвергается деструкции.

Биологическая функция альдостерона заключается в поддержании натриевого баланса и регуляции распределения ионов натрия, калия и водорода, а также в транспорте этих ионов через клеточные мембраны. Его действие на объем вне- и внутриклеточной жидкости вторично. Основным



областью активности альдостерона являются дистальные почечные каналы, где он стимулирует обратное всасывание натрия, преимущественно в обмен на ионы калия и водорода. При этом также усиливается выделение ионов магния и аммония. Аналогичным образом альдостерон действует на клетки слюнных и потовых желез, а также слизистой оболочки кишечника. Избыток этого вещества ведет к усилению реабсорбции натрия, задержке жидкости и увеличению массы тела. Однако приблизительно через неделю у исходно здоровых людей натриевый и водный баланс выравниваются благодаря феномену "ускользания", механизм которого пока остается неясным. Так как потеря ионов калия и водорода продолжается, развивается гипокалиемический алкалоз.

В современной спортивной медицине препараты глюкокортикоидов нашли применение в качестве мощного противовоспалительного средства для лечения острых и хронических травм мягких тканей и суставов. Применяется как общая и местная, так и очаговая терапия — введение препарата непосредственно в сустав или околоуставные ткани.

Что касается препаратов минералокортикоидов (в частности дезоксикортикостерона ацетат, дезоксикортикостеронатриметилацетат и дезоксикортон), то они довольно успешно использовались в практике спортивной подготовки тяжелоатлетами и пауэрлифтерами тяжелых весовых категорий для увеличения массы тела и силовых показателей. Хотя, в отличие от тех же анаболических стероидов, об этом никто не распространялся. Одно время многие специалисты полагали, что увеличение массы тела и силовых показателей является, в основном, результатом повышения рессорных свойств мышц (за счет увеличения процентного содержания жидкости). Однако впоследствии выяснилось, что это не единственный путь воздействия такого рода препаратов. Конкретные механизмы действия минералокортикоидов до сих пор точно не определены. Скорее всего, никто этим не занимается.

Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии:

- экзогенный синдром Кушинга: прибавка массы тела с ожирением туловища и лунообразностью лица, появление стрий, атрофия кожи, акне, гирсутизм, сосудисто-геморрагический диатез, остеопороз, гипертензия, задержка натрия, отеки, отрицательный баланс калия и кальция, отрицательный азотистый баланс, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет,

гиперлиппротеинемий, нарушения сексуальной функции и менструаций, миопатия, задержка роста, лейкоцитоз, эозинопения, лимфопения;

- торможение секреции АКТГ, приводящее к функциональной инактивации коры надпочечников, атрофии коры надпочечников, надпочечниковой недостаточности;

- прочие побочные эффекты: снижение резистентности к инфекции, угнетение иммунитета, обострение туберкулезного процесса, нарушение заживления ран, повышение аппетита, гиперактивность, эйфория, беспокойство, психозы, кожная эритема, склонность к тромбозам, провокация глаукомы, катаракта, асептические некрозы костей, пептическая язва.

Указанная негативная симптоматика может быть совсем не связанной с передозировкой или злоупотреблением препаратами гормонов коры надпочечников. Она может возникать и как индивидуальная реакция конкретного человека, поэтому при глюкокортикоидной терапии необходим постоянный врачебный контроль.

Следует также отметить, что глюкокортикостероидные препараты являются по своей природе противовоспалительными и иммуномодулирующими, а именно — иммунодепрессивными веществами. Поэтому применение их оправдано в соответствующих лечебных дозировках (примерно 1 мг на 1 кг массы тела в эквиваленте преднизолона), прежде всего при спортивных травмах. Это связано с тем, что травма приводит, помимо непосредственного нарушения целостности различных тканей организма, к возникновению участков тканевой ишемии вследствие краш-синдрома (сдавление от непосредственного удара или последующего сдавления тканей вследствие воспаления и отека тканей). Все эти изменения приводят к массивному изменению молекул главного комплекса гистосовместимости класса I клеток различных тканей, вовлеченных в патологический очаг. Изменение этих молекул или паспортного эпитопного кода белковых полипептидных цепей клеток делает эти клетки "чужеродными" для организма, или аутоантигенами. Соответственно, по законам иммунологического ответа — они будут атаковаться вырабатываемыми организмом антителами. Таким образом, это может служить началом возникновения в организме аутоиммунного расстройства или заболевания. Это очень нежелательно для спортсменов, поскольку у них и так в период усиленного тренировочного процесса эпизодически возникают явления тканевой гипоксии и ишемии различной степени выраженности.



Поэтому к применению глюкокортикостероидов в спортивной медицине нужно прибегать своевременно, но взвешенно, строго учитывая показания и дозировки применяемых препаратов. Ориентировочными показателями для целесообразности применения следует считать нарастание СОЭ (скорости оседания эритроцитов периферической крови), а также нарастание ИРИ (иммунорегуляторного, или CD4+/CD8+, индекса) по показателям иммунограммы.

Таким образом, применение гормонов коры надпочечников в спорте наиболее целесообразно (а на наш взгляд, единственно правильно) в области традиционной спортивной медицины, связанной с лечением различных спортивных и бытовых травм мягких тканей, суставов, надкостницы и др.

Чтобы снизить нежелательные побочные эффекты при приеме кортикостероидных препаратов, следует отдавать предпочтение прерывистым схемам приема (через день) и давать суточную дозу в один прием до 9 ч утра, что наиболее соответствует физиологическому хронобиологическому ритму выброса кортикостероидов в кровь собственными надпочечниками организма. Обязательно надо учитывать, что применение глюкокортикоидов, особенно в течение длительного времени, в значительной степени снижает стрессовую реактивность надпочечников и адаптационный потенциал организма. Форма, методики приема и дозировка обязательно должны определяться опытным спортивным врачом (безусловно, это относится к применению любых препаратов, но в данном случае это особенно важно, поскольку побочные эффекты, в частности, атрофия коры надпочечников, могут оказаться необратимыми).

**Ингибиторы синтеза кортизола и другие противокортизольные препараты.** Как упоминалось выше, в спортивной практике применяются не только препараты глюкокортикоидов, но и их антагонисты — ингибиторы синтеза кортизола и другие противокортизольные препараты. В частности, во многих публикациях о культуризме за последние несколько лет указывается, что застой в росте мышечной массы и силы можно объяснить избыточной секрецией кортизола, которую считают гиперэргической, не вполне адекватной реакцией организма на силовой стресс. Этот вопрос, безусловно, требует детального изучения. Определенная концентрация кортикостероидов просто необходима для развития специфической адаптации, которая в силовых видах спорта проявляется именно как рост мышечной массы и си-

лы. Кроме того, кортикостероиды нужны для реализации анаболического действия тестостерона и других гормонов, отвечающих за синтез белковых структур клетки.

Принято считать (Остапенко, Клестов, 2002), что одна даже сверхинтенсивная тренировка не способна вызвать секрецию избыточного количества кортизола, поскольку организм имеет защитно-приспособительные механизмы, регулирующие нейрональный, вегетативный и гуморальный гомеостаз. Однако постоянное злоупотребление объемом и частотой тренировочных занятий закономерно вводит организм в состояние перенапряжения и острой или хронической перетренированности. Тогда, действительно, начинается избыточная секреция кортизола, но это лишь временное явление. Как только адаптационные резервы организма истощаются и происходит срыв адаптационно-приспособительных реакций, вместо избытка мы получаем недостаток, а то и практически полное отсутствие секреции кортизола истощенной корой надпочечников. Какое из этих двух зол меньшее — судить очень сложно и с практической точки зрения бесполезно. Постоянное игнорирование физиологических основ спортивной тренировки, пренебрежение современной методикой тренинга, порождают злоупотребление анаболизирующими препаратами с высоким эргогенным эффектом. Эти средства на какое-то время поднимают адаптационный резерв организма. Тем не менее они не способны увеличивать его до бесконечности. Перечисленные выше причины и создают основу для неадекватной реакции надпочечников на тренировочный стресс, и избыточной продукции кортизола организмом.

Вместо того чтобы остановиться и задуматься над причинами приостановки или падения результативности, «атлеты-парафармакологи» тут же начинают искать новые лекарства для устранения последствий своих методических ошибок, не задумываясь об их причинах.

Большинство авторов, эксплуатирующих тему применения антикортизольных средств и других антикатаболических агентов, не вполне владеют фундаментальными основами общей, патологической и спортивной физиологии, поэтому они упускают из виду, что катаболизм и анаболизм — это две стороны обмена веществ (или метаболизма). Все процессы выработки энергии в организме представляют собой распад различных субстратов, т. е. процессы катаболизма, и искусственное их угнетение приводит к созданию энергетического дефицита в организме. В результате этого



страдают анаболические процессы, как одни из самых энергопотребляющих процессов в организме. Физиологи спорта давно пришли к общему мнению (подтвержденному многолетней практикой) о том, что глубина и интенсивность физиологических сдвигов в катаболическую сторону, достигнутых в процессе тренировки, определяют последующий количественный и качественный рост суперкомпенсационных процессов. Это значит, что слабая тренировка дает слабый рост, а вялый катаболизм — столь же невыразительный анаболизм.

В практике злоупотребляющих анаболическими стероидами атлетов существует еще один момент, когда секреция кортизола становится избыточной. Это фаза выхода из стероидного цикла и прекращение приема анаболических стероидов. Адекватная регуляция уровня кортизола в организме в эту фазу вполне вероятна и имеет свое физиологическое обоснование и смысл.

Для лечения заболеваний, связанных с избыточной продукцией кортикостероидов различного генеза, в медицинской практике используется ряд препаратов. К ним относятся:

Ципрогептадин (перитол) — антисеротонин-эргическое вещество, вызывающее торможение секреции кортиколиберина гипоталамусом.

Бромкриптин (парлодел) — антагонист дофамина, обеспечивающий торможение секреции АКТГ.

Хлодитад (митотан) — селективный цитостатик, убивающий активно размножающиеся клетки коры надпочечников. Он также тормозит активность ферментов, участвующих в синтезе глюкокортикоидов.

Трилостан — препарат, относящийся к группе блокаторов ферментов. Он вызывает конкурентное торможение 3- $\beta$ -дегидрогеназы, угнетая тем самым синтез гормонов коры надпочечников.

К счастью, как отмечают Л. А. Остапенко и М. В. Клестов (2002), перечисленные лекарства пока не применяются культуристами в их химических программах.

Аминоглютетимид (ориметен, цитадрен) — препарат, блокирующий фермент Q45, за счет чего происходит ингибирование биохимических реакций, участвующих в синтезе кортизола, эстрогенов и трийодтиронина. Несмотря на то что этот препарат имеет довольно узкий круг медицинских показаний и жесткие побочные эффекты, он нашел довольно широкое применение в комплексе фармакологической поддержки в силовом спорте.

В 1996 г. на культуристический рынок был выброшен новый препарат, способный контролировать уровень кортизола — фосфатидилсерин. Это производное аминокислоты серина, которое способно, как утверждают производители, блокировать избыточное влияние катаболических гормонов. Как показал уже более чем десятилетний опыт применения этого препарата, сертифицированного как диетическая добавка, он обладает мягким действием в пределах физиологических норм, и при грамотном применении на отдельных этапах подготовки бодибилдеров и пауэрлифтеров может быть довольно эффективным, при этом фосфатидилсерин не относится к запрещенным препаратам.

В последние несколько лет трагическая кончина некоторых известных атлетов породила шумиху в прессе, связанную с антикортизолными препаратами, в частности, с цитадреном. Это возбудило нездоровый интерес к данной группе лекарств. Тем не менее какие бы то ни было достоверные сведения о результатах патологоанатомического исследования в прессе отсутствуют, причина смерти спортсменов до сих пор официально не опубликована. Поэтому обсуждение этого вопроса невозможно вследствие отсутствия достоверной исходной информации.

Заметим также, что в популярной культуристической литературе регулярно появляются сенсационные сообщения о том, что антикатаболическим свойством обладает то или иное средство или ДД. Эту судьбу в свое время разделили гидроксиметилбутират, таурин, глутамин, аминокислоты с разветвленными цепочками и многие другие вещества. Но с таким же успехом к этому разряду можно было бы отнести протеин в целом или углеводы в целом, так как их нехватка также ведет к усиленному катаболизму при интенсивных тренировках. Он будет обнаружен гораздо быстрее, чем гипотетический избыток кортизола в организме. Действительно, при относительном дефиците метаболита, играющего столь значимую роль в синтезе белка или энергобаланса, анаболизм пострадает, а катаболизм будет более выраженным. Но зафиксировать это явление можно только в высокотехнологичной биохимической лаборатории, и практического применения в реальных условиях это не найдет очень долго. Поэтому не стоит придавать гипертрофированного значения кортизолу и средствам коррекции его воздействия — просто следует правильно построить тренинг, диету и режим отдыха и восстановления. После этого организм сам решит свои проблемы, и спортсмену незачем будет думать о кортизоле и борьбе с ним.



Что касается лекарственных средств антикортизольного действия, то сомнительная эффективность, крайне узкие рамки медицинских показаний, и очень жесткие, порой необратимые побочные эффекты ставят под большое сомнение целесообразность применения препаратов этой группы в спорте, в частности, в силовом спорте.

## АЛКОГОЛЬ (КЛАСС Р 1)

Спирт этиловый ( $C_2H_5OH$ ) — вещество, имеющее общее угнетающее влияние на центральную нервную систему (напоминает эффект средств для наркоза). Кроме того, спирт этиловый обладает выраженным антисептическим действием. Систематическое употребление спирта этилового внутрь (в виде спиртных напитков) приводит к появлению зависимости и развитию хронического заболевания — алкоголизма.

Спирт этиловый (алкоголь) известен человечеству на протяжении тысячелетий. С глубокой древности наши предки умели изготавливать алкогольные напитки, которые использовали на празднествах, военных действиях и спортивных соревнованиях, а часто — и просто так, для удовольствия. Однако почти во всех странах отрицательно относились к людям, злоупотребляющим спиртными напитками, и вся история пестрит сменой полного запрета и ослабления условий приема алкоголя. В большинстве случаев эти запреты, наоборот, способствовали подпольному изготовлению и употреблению алкоголя, как это было во многих странах Европы, в США, а относительно недавно, при М. С. Горбачеве, — и в бывшем СССР.

С незапамятных времен спирт этиловый пытались использовать как обезболивающее средство при хирургических операциях, а позднее — как антимикробное. И сегодня в медицинской практике довольно широко используется этиловый (винный) спирт. Большой вклад в изучение действия спирта этилового на организм внесли И. М. Сеченов и И. П. Павлов.

За употребление алкоголя были дисквалифицированы американские бейсболисты Д. Ньюкомб (1966), Р. Дюрен (1968), Дж. Канделария (1987) и Р. Доби (1988), американские хоккеисты Д. Хантер и М. Фрисер (1986), американские футболисты К. Кей (1986), С. Джордан, Х. Джонс, Т. Крамер и И. Холт (1987), боксер Л. Аквино (1988), игрок в гольф Б. Израэльсон (1988), прыгун в воду Б. Кимбол (1988) и другие спортсмены. Имеются факты, когда спортсмены, участвующие

в соревнованиях по современному пятиборью, стреляли из пистолета в состоянии алкогольного опьянения. Известен случай, когда в 1985 г. в состоянии алкогольного опьянения скончался хоккеист П. Линдерх.

В настоящее время спирт (этанол) запрещен только на соревнованиях в следующих видах спорта (в скобках указан порог его содержания в крови, превышение которого означает нарушение антидопинговых правил в конкретной федерации):

- авиация (FAI) ( $0,20 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- боулинг (IPC) ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- каратэ (WKF) ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- стрельба из лука (FITA, IPC) ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- современное пятиборье (UIPM) для дисциплин, включающих стрельбу ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- автомобильный спорт (FIA) ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- мотоспорт (FIM) ( $0,10 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ );
- водный моторный спорт (UIM) ( $0,30 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

Спирт этиловый является типичным веществом наркотического типа действия. Алкоголь во всех его видах при приеме в адекватных дозах уменьшает тремор рук и применяется для повышения точности стрельбы: стендовой, пулевой, из пистолета, из лука и других видов оружия, и поэтому в некоторых видах спорта (стрельба, современное пятиборье и др.) используется спортсменами в качестве допинга. В федерации стрельбы алкоголь является обязательным компонентом допингового контроля, в то время как в других видах спорта ему уделяется гораздо меньшее внимание. Если спортсменам, специализирующимся в любых видах стрельбы, необходим прием каких-либо лекарств, то следует обратить внимание на наличие алкоголя в лекарственной форме, например, настойке, исключаются также шоколадные конфеты с ликером, коньяком, ромом и другими видами алкоголя.

Обнаруживается путем анализа выдыхаемого воздуха и(или) крови. Поскольку злоупотребление алкоголем приводит к развитию алкоголизма, а, кроме того, употребление спиртных напитков и спорт — вещи малосовместимые, то запрет на применение алкоголя в видах спорта, связанных со стрельбой, вполне оправдан.

## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (КЛАСС Р 2)

β-Адреноблокаторы создавались (и сейчас используются) как средства лечения ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда),



тахикардии, комплексного лечения гипертензии. Ограничения на применение этих препаратов в спорте начались в 1984 г. На сегодня, если не указано иного,  $\beta$ -адреноблокаторы запрещены только на соревнованиях в следующих видах спорта:

- авиаспорт (FAI);
- стрельба из лука (FITA, IPC) (также запрещены вне соревнований);
- автомобильный спорт (FIA);
- бильярдный спорт (WCBS);
- бобслей (FIBT);
- водный моторный спорт (UIM);
- боулинг (CMSB, IPC);
- бридж (FMB);
- керлинг (WCF);
- гимнастика (FIG);
- мотоспорт (FIM);
- современное пятиборье (UIPM) — для дисциплин, включающих стрельбу;
- боулинг версии nine-pin (FIQ);
- парусный спорт (ISAF) (только в матчевых гонках);
- стрельба (ISSF, IPC) (запрещены постоянно!);
- лыжный спорт/сноубординг (FIS) (прыжки на лыжах с трамплина, фристайл, сноуборд);
- борьба (FILA).

К  $\beta$ -адреноблокаторам, по классификации WADA, относятся (список не является исчерпывающим): альprenолол, атенолол, ацебутолол, бетаксолол, бисопролол, бунолол, карведилол, картеолол, лабеталол, левобунолол, метипранолол, метопролол, надолол, окспренолол, пиндолол, пропранолол, соталол, тимолол, целипролол, эсмолол.

Рассматривая фармакологию  $\beta$ -адреноблокаторов, следует коротко остановиться на всей группе антиадренергических средств — препаратов, блокирующих адренергическую передачу возбуждения. К ним относятся две основные группы препаратов: адреноблокаторы (блокируют адренорецепторы) и симпатолитики (нарушают синтез, депонирование и выделение катехоламинов).

Адреноблокаторами называются средства, блокирующие адренорецепторы. Они препятствуют действию норадреналина. В соответствии с разными видами адренорецепторов их делят на  $\alpha$ -адреноблокаторы (празозин, пирроксан, доксазозин (кардура)) и  $\beta$ -адреноблокаторы (анаприлин, атенолол, метопролол, талинолол и др.), а также на  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокаторы (карведилол, лабеталол). Как видно из приведенной классифика-

ции, карведилол и лабеталол, отнесенные WADA к  $\beta$ -адреноблокаторам, на самом деле являются  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокаторами.

$\alpha$ -Адреноблокаторы разделяют на средства, блокирующие  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  адренорецепторы, и средства, блокирующие только  $\alpha_1$ -адренорецепторы. К неселективным относят фентоламин (регитин), пирроксан (пророксан), ницерголин (кавинтон), оксибрал (винкамин), дигидрированные алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, дигидроэргокристин).

**Фентоламин** (регитин) в Украине не зарегистрирован. Это производное имидазолина характеризуется кратковременным  $\alpha$ -адреноблокирующим, сосудорасширяющим, гипотензивным действиями. Вызывает тахикардию, повышает моторику ЖКТ, увеличивает секрецию желез желудка, незначительно стимулирует  $\beta$ -клетки островков Лангерганса.

*Показания к применению:* спазм периферических сосудов (болезнь Рейно и др.), диагностика и лечение феохромоцитомы.

*Побочные эффекты:* тахикардия, головокружение, гиперемия и зуд кожи, набухание слизистой оболочки носа, тошнота, рвота, ортостатический коллапс.

**Пирроксан** —  $\alpha$ -адреноблокатор центрального действия, в основном блокирует  $\alpha$ -адренорецепторы в структурах мозга (например, в ядре заднего гипоталамуса), регулирует активность симпатикоадреналовой системы. Препарат обладает седативными свойствами, устраняет симптомы гиперемии, понижает артериальное давление при различных заболеваниях, связанных с повышением возбудимости диэнцефальных структур, повышает работоспособность, устраняет головную боль, напряженность, чувство тревоги, кожный зуд, вестибулярные симптомы, абстиненцию при наркомании.

*Показания к применению:* артериальная гипертензия, диэнцефалический криз, зудящие дерматозы, воздушная болезнь, морфийная абстиненция.

*Побочные эффекты:* гипотензия, брадикардия, усиление болей в области сердца.

Побочные эффекты отмечены у препарата бутироксана.

Дигитированные алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, дигидроэргокристин) расширяют сосуды и понижают артериальное давление, обладают седативным эффектом, вентонизирующим действием. Входят в состав целого ряда комбинированных гипотензивных средств (адельзин, кристепен, бринердин, кормазен и др.).



К селективным  $\alpha_1$ -адреноблокаторам относят антигипертензивные препараты празозин (мини-пресс), доксазозин (кардура), теразозин (корнам).

**Празозин** блокирует постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы и обладает миотропным спазмолитическим действием в результате блокады фосфодиэстеразы. Кроме того, блокируя  $\alpha_1$ -адренорецепторы, снижает тонус мышц шейки мочевого пузыря, простаты, простатической части мочеиспускательного канала, что приводит к увеличению скорости оттока мочи в целом и увеличению оттока из мочевого пузыря.

Препарат может вызывать снижение артериального давления, уменьшение венозного притока к сердцу, конечного диастолического давления в желудочках сердца, уменьшение давления в бассейне легочной артерии, облегчение работы сердца, торможение гликогенолиза и улучшение липидного спектра плазмы крови. Длительность эффекта 6—8 ч.

**Доксазозин** (кардура) и **теразозин** (корнам) по структуре и действию близки к празозину. Являются избирательным блокатором постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов. По сравнению с празозином оказывают пролонгированное действие до 24 ч.

**Альфузозин** (дальфаз), **тамсулозин** (омник), селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы.

**Показания к применению:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гипертензия.

**Побочные эффекты:** тахикардия, головная боль, головокружение, заложенность носа (набухание слизистой оболочки вследствие расширения сосудов), ортостатический коллапс, нарушение сердечного ритма, диспепсические явления, учащение мочеиспускания, утомляемость.

$\beta$ -Адреноблокаторы — средства, которые избирательно блокируют  $\beta$ -адренорецепторы сердца, сосудов, бронхов и других органов. Препараты, которые избирательно блокируют  $\beta_1$ -адренорецепторы, называют кардиоселективными.

$\beta$ -Адреноблокаторы отличаются не только способностью блокировать  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, но также наличием внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующей активностью. Классификация этих препаратов основана на их способности блокировать различные подтипы  $\beta$ -адренорецепторов.

1. Неселективные  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адреноблокаторы.

1.1. Без внутренней симпатомиметической активности — пропранолол (анаприлин), надолол (коргард), тимолол (офтан тимолол).

1.2. С симпатомиметической активностью — пиндолол (вискен).

2. Селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы.

2.1. Без внутренней симпатомиметической активности — метопролол (корвитол), атенолол (атенобекс), бетаксолол (локрен), бисопролол (конкор), немеолол (небилет).

2.2. С симпатомиметической активностью — целипролол (целипрол), талинолол (корданум), ацебутолол (сектраль), эспанолол (бревиблок).

3.  $\alpha$ -,  $\beta$ -Адреноблокаторы — карведилол (коридол), лабетолол (лакардил).

Мембраностабилизирующим действием (уменьшение проницаемости мембран для ионов натрия и калия) обладают пропранолол, ацебутолол, меньше надолол, пиндолол.

Фармакодинамика  $\beta$ -адреноблокаторов характеризуется тремя видами действия — антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным.

1. Антиангинальное действие связано с нивелированием положительного инотропного и хронотропного эффектов катехоламинов (снижение силы и частоты сердечных сокращений), что приводит к уменьшению потребности сердечной мышцы в кислороде. Кроме того, эти препараты блокируют метаболические эффекты катехоламинов (усиление процессов гликогенолиза, липолиза — основного обмена). Это, в свою очередь, способствует антиангинальному действию, так как снижение энергетических затрат миокарда и перераспределение коронарного кровообращения происходят в пользу ишемизированных очагов.

2. Антиаритмическое действие связано со снижением возбудимости и автоматизма в синусовом узле проводящей системы сердца, замедлением проводимости, так как препараты блокируют  $\beta$ -рецепторы синусного узла.

3. Гипотензивный эффект связан с уменьшением сердечного выброса и активности ренин-ангиотензиновой системы. Сопротивление периферических сосудов под влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов может рефлекторно увеличиваться из-за уменьшения сердечного выброса.

$\beta$ -Адреноблокаторы влияют не только на сердечно-сосудистую систему, но и на другие органы, в разной степени. Так, препараты могут нарушать концентрацию внимания при вождении автомобиля, оказывая угнетающее действие на ЦНС, оказывать стимулирующее влияние на матку и бронхи.

Анаприлин (пропранолол, обзидан) блокирует как  $\beta_1$ -, так и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы, анаприлин ослабляет и урежает



сокращения сердца, снижает потребление кислорода, уменьшает автоматизм сердца, снижает сердечный выброс. При систематическом применении препарат снижает артериальное давление. Тонус кровеносных сосудов анаприлин вначале повышает (блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов), поэтому в первые дни применения препарата артериальное давление может не изменяться. Но при дальнейшем применении анаприлина кровеносные сосуды расширяются (реакция сосудов на длительное снижение сердечного выброса) и артериальное давление снижается. Анаприлин снижает выделение ренина почками (блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов), что имеет значение для реализации гипотензивного эффекта. Анаприлин повышает тонус бронхов и кишечника. Препарат уменьшает активность липолиза, секрецию инсулина, толерантность к глюкозе.

**Атенолол** — кардиоселективный гидрофильный  $\beta_1$ -адреноблокатор, обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектами. Снижает возбудимость миокарда. Оказывает менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы.

**Метопролол** является кардиоселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором, хотя по избирательности действия несколько уступает атенололу, может в пролонгированной форме уменьшать явления сердечной недостаточности. Оказывает незначительное влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и сосудов, проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Талинолол** (корданум) не вызывает бронхоспазма, а в остальном эффекты схожи с таковыми атенолола. Осторожно необходимо назначать беременным (применение инъекционной формы препарата нежелательно из-за возможности эмбриотоксического действия растворителя — пропиленгликоля).

**Бисопролол** обладает преимущественно антиангинальным, гипотензивным действием, устраняет явления сердечной недостаточности.

**Показания к применению:** стабильная стенокардия (покоя, напряжения), аритмии (особенно синусовая тахикардия), гипертоническая болезнь (в начальной стадии).

Метопролол (пролонгированной формы), бисопролол, карведилол применяют при хронической сердечной недостаточности.

$\alpha$ -,  $\beta$ -Адреноблокатор карведилол (кориол) обладает также антиоксидантными свойствами, гипотензивным эффектом, уменьшает явления

сердечной недостаточности, гипертрофию левого желудочка, меньше влияет на липидный спектр, не изменяет уровень глюкозы в крови.

$\beta$ -Адреноблокаторы сравнительно редко вызывают осложнения или побочные эффекты, такие, как гипотензия, брадикардия, асистолия, застойная сердечная недостаточность, нарушения в ЖКТ и пищеварении, запоры, тошнота, сухость во рту, напряженность мышц, бронхоспазм, импотенция, нервно-психические нарушения, токсические психозы, галлюцинация, эйфория, нарушения концентрации внимания, атактическая походка, головная боль, головокружение, слабость, вялость, сонливость. В редких случаях прием этих препаратов вызывает агранулоцитоз, тромбоцитопеническую и нетромбоцитопеническую пурпуру, сыпь, кожные реакции.

Адреноблокаторы следует отличать от симпатолитиков (симпатолитических средств). Препараты из группы симпатолитиков блокируют симпатическую иннервацию на уровне окончаний постганглионарных (адренергических) волокон. В отличие от адреноблокаторов, они не влияют на адренорецепторы и не уменьшают действия адреномиметических средств, а даже наоборот, усиливают их действие. Механизмы блокады окончаний адренергических нервных волокон у разных симпатолитиков могут быть различными, однако конечный результат действия этих средств одинаков: они уменьшают выделение медиатора адренергическими нервными окончаниями. Симпатолитики устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды — возникает брадикардия, снижается сила сердечных сокращений, кровеносные сосуды расширяются и артериальное давление снижается.

**Резерпин** — алкалоид раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina Benth.*), произрастающей в Индии. Резерпин обладает способностью накапливаться в мембране везикул в окончаниях адренергических волокон. Препарат способствует разрушению комплекса АТФ с норадреналином и сам образует комплексы с АТФ.

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах, угнетает обратный захват катехоламинов, а также нарушает их синтез. В результате снижается содержание норадреналина в окончаниях адренергических волокон, вследствие чего нарушается передача возбуждения в адренергических синапсах.

Резерпин легко проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает содержание норадреналина в ЦНС. С этим связано его седативное



и антипсихотическое действие. Поэтому резерпин относят также к группе антипсихотических (нейролептических) средств. Препарат способствует развитию сна. Усиливает действие снотворных и средств для наркоза. Несколько угнетает дыхание, снижает температуру тела.

Гипотензивный эффект резерпина обусловлен его периферическим (симпатолитическим) действием. Артериальное давление при введении резерпина снижается постепенно (максимальный эффект наблюдается через несколько дней). Гипотензия при длительном введении резерпина связана с уменьшением общего периферического сопротивления сосудов и угнетением прессорных рефлексов. Угнетение резерпином адренергической иннервации приводит к преобладанию холинэргических эффектов. Это проявляется брадикардией, повышением секреторной и двигательной активности ЖКТ, миозом.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия.

**Побочные эффекты:** головокружение, сонливость, гиперемия лица, сужение зрачков, брадикардия, аритмии, гипотензия, кожная сыпь, диспептические явления, снижение половой активности.

**Раунатин** содержит сумму алкалоидов из корня раувольфии.

Фармакологические свойства раунатина связаны с наличием в нем резерпина.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия.

**Побочные эффекты:** менее выражены по сравнению с резерпином.

**Метилдофа** (альдомет, допегит) проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где в результате декарбоксилирования превращается в  $\alpha$ -метилнорадреналин (ложный медиатор). Последний является активным стимулятором центральных  $\alpha$ -адренорецепторов. Метилдофа нарушает также биосинтез катехоламинов, снижает концентрацию норадреналина, вытесняет его из нервных окончаний. Кроме того, ложный медиатор сам связывается с  $\alpha_1$ -адренорецепторами гладких мышц сосудистой стенки, что уменьшает прессорный эффект норадреналина. В результате этой конкуренции уменьшается сосудосуживающее действие и артериальное давление снижается. Гипотензивный эффект наступает через 4—6 ч и длится 2 сут.

Метилдофа урежает ритм сердечных сокращений, улучшает почечный кровоток, усиливает диурез, вызывает седативный эффект, потенцирует действие снотворных и нейролептиков.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия.

**Побочные эффекты:** сонливость, ортостатический коллапс, депрессия, заложенность носа, сухость в ротовой полости, повышение моторики ЖКТ (спазмы желудка и кишечника, понос), задержка ионов натрия и воды, кожные высыпания, агранулоцитоз, тромбоцитопения, импотенция.

**Октадин** — симпатолитик периферического действия, замещает норадреналин в интранейрональных везикулах, норадреналин выделяется из везикул, блокируется его обратный захват, норадреналин инактивируется катехоло-метилтрансферазой, частично моноаминоксидазой.

Препарат постепенно снижает артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов. В больших дозах возможно курареподобное действие, незначительно понижает внутриглазное давление.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия.

**Побочные эффекты:** ортостатический коллапс, непродолжительное повышение артериального давления, периферические отеки, сухость в ротовой полости, боль в области грудной клетки, одышка, брадикардия, диарея, заложенность носа, общая слабость, головокружение, тошнота или рвота.

**Особенности применения  $\beta$ -адреноблокаторов в практике спортивной подготовки.**  $\beta$ -Адреноблокаторы получили распространение в спорте в качестве препаратов, подавляющих активность центральной нервной системы и других физиологических систем. Их применение способствует уменьшению частоты и снижению силы сердечных сокращений, уменьшению минутного объема крови (сердечного выброса), и, как следствие, — снижению потребности миокарда в кислороде. Одновременно снижаются возбудимость и проводимость миокарда.

В спорте  $\beta$ -адреноблокаторы используются для подавления излишнего возбуждения, снижения тремора, урежения частоты сокращений сердца, что может оказаться эффективным в процессе соревновательной деятельности в таких видах спорта, как стрельба из пистолета, стрельба из лука. Могут оказаться полезными и для прыгунов на лыжах с трамплина, бобслеистов, саночников. Отдельные из веществ этого класса могут также использоваться для отдаления наступления охранительного торможения, преодоления болевых ощущений.



В то же время  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают отрицательное влияние на результативность в видах спорта, связанных с проявлением выносливости, а также видах, требующих высокой координации, быстрой реакции и т. п. Например, применение  $\beta$ -адреноблокаторов угнетает функцию сердечно-сосудистой системы, понижает содержание гемоглобина и свободных жирных кислот в крови.

## ГЕННЫЙ ДОПИНГ

Английская "TIMES" 1 августа 2008 г. со своих страниц заявила, что "исследователи обнаружили и протестировали на мышах два вещества, способных существенно повысить силу и выносливость мышц. Одно из этих соединений продемонстрировало способность улучшать физические возможности животных даже в отсутствие тренировки". Руководитель исследования, сотрудник Института Говарда Хьюга Р. Эванс, как сообщала газета, некоторое время назад сумел вдвое повысить выносливость мышей, встроив в геном животных модифицированную версию гена ядерного клеточного рецептора PPAR- $\delta$  (ППАР-дельта), регулирующего процессы метаболизма в клетках. Затем Р. Эванс и его коллеги из Института биологических исследований Солка попытались достичь аналогичного эффекта при помощи экспериментальных лекарств. Путем длительного подбора ученые идентифицировали химическое соединение под названием GW 1516. Результат эксперимента оправдал ожидания лишь отчасти. Получавшие его мыши не демонстрировали никаких экстраординарных способностей без тренировки, однако после начала физических упражнений их сила и выносливость увеличивались значительно быстрее, чем у обычных мышей после таких же нагрузок. Однако, к сожалению, газета "TIMES" не упомянула, что GW 1516 был обнаружен в процессе изучения механизмов влияния антидиабетических препаратов нового поколения на синтез гликогена и утилизацию глюкозы (более ранее название GW 1516 — GSK 516 — вполне может указывать на связь изучаемого вещества с действием фермента киназы гликогенсинтазы — ГСК, играющей важную роль в метаболизме углеводов).

За две недели до старта летнего чемпионата мира-2009 по легкой атлетике Антидопинговая комиссия Всероссийской федерации легкой атлетики (ВФЛА) со страниц своего официального сайта выступила с заявлением о том, что генный до-

пинг, об опасности которого говорили последнее время в научных и спортивных кругах, выходит на широкий нелегальный рынок. В заявлении говорилось, что два препарата под названием GW 1516 и AICAR активно рекламируются в Интернете. Об этих препаратах как о потенциальной угрозе уже несколько лет предупреждают специалисты в области спортивной медицины и функционеры международных антидопинговых служб. Известный российский специалист по борьбе с допингом, глава медицинской комиссии Континентальной хоккейной лиги, а в прошлом глава антидопинговой службы Росспорта, Николай Дурманов присоединился к этому заявлению, подчеркнув в своих интервью для широкой общественности огромную опасность использования таких препаратов. В интервью Интернет-изданию "infox.ru" он рассказал, что такое GW 1516 и AICAR, и почему ВФЛА назвала этот допинг смертельным — GW 1516 и AICAR перестраивают работу генов в организме человека. Мыши, обработанные этими препаратами, бегут на 60—70 % дольше и дальше, чем их обычные собратья. Эти вещества влияют на гены мышечных клеток, и опыты на животных показали, что они якобы значительно увеличивают выносливость организма, многократно превосходя по своему действию все имеющиеся "традиционные" допинги. Ученые крайне озабочены тем фактом, что разрекламированные "магические" свойства этих препаратов приведут к их быстрому распространению в спортивном мире. При этом не было проведено достаточных исследований по влиянию препаратов на организм человека. В частности, большую настороженность вызывает потенциальное воздействие этих веществ на сердечно-сосудистую систему человека, что может привести к таким катастрофическим последствиям, как инфаркт миокарда. Специалисты-медики из Антидопинговой комиссии ВФЛА считают своим долгом предупредить спортсменов, тренеров, врачей о серьезной опасности, связанной с приемом этих веществ. Как отметил Н. Д. Дурманов, "пусть никого не обманывает легкомысленная реклама и искусственный ажиотаж вокруг этих допингов. Они смертельно опасны. К сожалению, в прессе и Интернете распространены заявления, что уже налажено подпольное производство запрещенного товара, так как сама структура этих веществ не очень сложная, и имеются указания, где их можно приобрести".

Когда сведения о AICAR и GW 1516 появились в научной литературе, средства массовой информации называли их "таблетками зарядки". В самом



обобщенном виде механизм их действия связан с воздействием на процессы выработки энергии. В частности, новые субстанции повышают образование и последующее окисление жиров (липидов), служащих одним из важных источников энергии при физической нагрузке, и увеличивают скорость кровотока, что обеспечивает стабильный транспорт липидов к местам их метаболизма. Кроме того, и AICAR, и GW 1516 связаны с процессами метаболизма углеводов — главной энергетической субстанцией при длительной физической нагрузке.

Еще в 2004 г. в российском Интернет-журнале “Коммерческая биотехнология” появилась научно-популярная статья А. Чубенко о геномном допинге, в которой указывалось, что уже тогда под руководством Р. Эванса проводились исследования по модификации мышечных волокон [<http://www.cbio.ru>]. Однако целью поиска являлось совсем не повышение спортивных результатов. Посылка исследователей была совсем иной. Известно, что мышечные волокна делятся преимущественно на два типа: медленносокращающиеся, но выносливые, волокна типа I требуют хорошего снабжения кислородом и глюкозой и содержат много митохондрий; быстросокращающиеся волокна типа II быстро “устают”, зато длительно способны работать в анаэробных условиях, получая энергию за счет распада гликогена. В любой мышце есть волокна обоих типов, однако в мышцах туловища, выполняющих в основном статические нагрузки, больше волокон типа I, в мышцах конечностей — типа II, приспособленных к динамическим нагрузкам. Склонность к ожирению и сахарному диабету II типа связана с уменьшением в мышцах именно волокон типа I, и ученые из двух калифорнийских и одного сеульского университетов под руководством Р. Эванса в поисках способа борьбы с ожирением создали “мышь-марафонца”.

Биохимические механизмы превращения мышечных волокон из одного типа в другой под влиянием тренировочных занятий открыты совсем недавно. В частности, большую роль в таком превращении играет сигнальный белок PGC-1-α, один из кофакторов транскрипции коактиватора β-рецептора (или, как его чаще называют, γ-рецептора), который активирует пролиферацию пероксисом (transcriptional cofactor Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator) — PGC. PGC участвует в процессе пролиферации (роста и деления) митохондрий, активизируя белок PPARδ — рецептор активатора пролиферации

пероксисом. Вариант δ выбрали потому, что другие изоформы того же белка в процессе превращения мышечных волокон намного менее эффективны: α — в 10, а γ — в 50 раз. Чтобы проверить, как PPAR-δ повлияет на обмен веществ, ученые ввели в мышечные эмбрионы его модифицированный ген, соединенный с промотором (участком гена, дающим команду к его считыванию) человеческого актина — белка, который вместе с миозином обеспечивает сокращение мышц. Без этого ген мог бы заработать не в мышечной, а в любой другой ткани. Синтезированный в мышцах белок, с кровотоком попавший в жировую ткань, эффективно препятствовал ее росту и ускорял сжигание жира: через три месяца пребывания на “диете по Аткинсу” (35 % жира против обычных 4 %), трансгенные мыши растолстели втрое меньше, чем обычные. При этом структура мышечной ткани у них настолько изменилась, что при биопсии это было видно невооруженным глазом. Из-за увеличения концентрации миоглобина трансгенные мышцы были заметно краснее, чем такие же мышцы обычных мышей. Число волокон типа I в них было намного больше обычного (например, в такой типично смешанной по составу волокон мышце, как икроножная, — в 2 раза). Концентрация ферментов, необходимых для окисления глюкозы и синтеза АТФ, тоже существенно возросла.

В заключение А. Чубенко отмечает, что на одной генетике, без тренировки, стройные и мускулистые трансгенные мыши при занятии на тредмиле могли бежать на 2/3 (на 1 ч) дольше и почти в 2 раза (на 1 км) дальше, чем обычные. И это результат работы всего одного из сотен генов, которые изучают в надежде разработать методы лечения наследственных заболеваний и которые можно использовать для создания генетически модифицированных спортсменов. О “мышь-марафонцах” писали много, тем более что в электронной версии журнала “PLOS Biology” статья о них появилась во время Игр XXVIII Олимпиады. Но в популярных изданиях от широкой спортивной общественности скрывали самое главное, а именно, что такое же снижение массы тела наблюдалось у обычных мышей, когда им через желудочный зонд вводили вещество под кодовым названием GW501516. О его составе в статье группы Р. Эванса не сказано — по понятным причинам: обычно такими буквенно-цифровыми индексами обозначают потенциальные лекарственные препараты, пока они не получают одобрения медицинских властей и торгового названия. Известно было только, что это агонист (позитивный



модулятор) PPAR $\delta$ . С момента появления в Интернет-изданиях этих статей интерес спортивных функционеров к использованию GW 1516 и AICAR многократно возрос.

Все известные до того момента виды генного допинга, начиная с использования рекомбинантного гена эритропоэтина, ускоряющего синтез эритроцитов и гемоглобина, и заканчивая модификацией ростового фактора эндотелия сосудов (VEGF) для ускорения роста новых капилляров и артерий и, соответственно, скорости кровотока, влияли на спортивный результат опосредованно. Новые разработки ученых привели к появлению средств, непосредственно влияющих на ключевые звенья успеха в спорте — механизмы энергообеспечения и качество и длительность эффективного мышечного сокращения. Не случайно вскоре после появления упомянутых статей (в российском Интернет-журнале “Коммерческая биотехнология” и в “PLOS Biology”) тогдашний директор WADA Ричард Паунд в интервью газете “Таймс” в феврале 2004 г. заявил: “Не думаю, что мы столкнемся с генным допингом в Афинах, и очень сомневаюсь насчет Олимпиады в Пекине в 2008 г. Но в 2012 это будет вполне возможно”. Он несколько ошибся в прогнозе — это произошло гораздо раньше.

Оба упомянутых выше средства (никак нельзя назвать их препаратами, поскольку они еще не имеют торгового зарегистрированного названия), последствия действия которых были описаны в онлайн-режиме в научном журнале “Cell” 31 июля 2008 г., по состоянию на 1 января 2009 г. уже были внесены в пункт М 3 “Генный допинг” Списка запрещенных веществ и методов. И хотя ранее подразумевалось, что при использовании генного допинга используются инъекционные формы, два выше названных вещества могут употребляться в виде таблеток. Что представляют собою GW 1516 и AICAR?

Анализ научных публикаций относительно упомянутых выше новых видов генного допинга (а корректнее — химических субстанций) показал, что GW 1516, реже называемый GW-501516, или GSK-516 (в русскоязычной литературе иногда ГСК 1516), является агонистом активатора пролиферирующего пероксисомного  $\delta$ -рецептора (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$ ). Пероксисомы — клеточные органеллы, с помощью которых организм избавляется от токсических веществ. Пероксисом-пролифератор-активирующие рецепторы — это семейство (PPARs) компактных белковых молекул, имеющих в своем составе около 500 аминокислотных остатков и расположен-

ных вблизи ДНК внутри ядер клеток (Desvergne et al., 1999; Endemann, Schiffrin, 2004). Проллифераторы, т. е. активаторы пероксисом, действуют именно через PPAR. Известно, что в молекулярной биологии семейство этих рецепторов, включающее  $\alpha$ -,  $\beta$ - (в США последние называют  $\gamma$ ) и  $\delta$ -формы PPAR, представляют собой группу ядерных рецепторов белков, которые функционируют как транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию генов (многоступенчатый процесс преобразования генетической информации в функциональный продукт, обычно белок), в ответ на связывание соответствующими активаторами — лигандами (рис. 3.17).

PPARs активируются, связываясь с лигандами, и затем присоединяются к специфическим участкам ДНК. При связывании со специфическим лигандом PPAR изменяет свою конформацию (структуру), что позволяет включать один или несколько белков-активаторов. Каждый из PPARs управляет активностью определенного ансамбля генов, контролирующих многие процессы внутриклеточного обмена, рост и апоптоз (запрограммированная клеточная смерть) некоторых клеток, и ряд патологических процессов, в частности, воспаления и канцерогенеза. PPARs имеют важное значение в регуляции дифференцировки клеток, транскрипции (считывании информации, заложенной в генах), метаболизме углеводов, липидов, белков у высших организмов. Все PPARs в молекулярном плане тесно связаны с определенными ДНК-структурами (нуклеотидными последовательностями) различных генов, что и дает возможность PPARs влиять на их транскрипцию и экспрессию (Feige et al., 2006). Функции PPARs могут варьировать в зависимости от способа прикрепления их лиганда к промоторной части гена, а также от количества коактиваторов и корепрессоров (веществ, способствующих угнетению функции) белков, наличие которых может стимулировать активность или препятствовать функционированию пероксисомного рецептора (Yu, Reddy, 2007).

Когда оказалось, что PPARs играют гораздо более многогранную роль в жизнедеятельности высших организмов, агенты, активирующие PPAR, были названы лигандами. PPAR $\delta$  преимущественно содержится в печени, почках, миокарде и скелетных мышцах, жировых тканях, а  $\gamma$ - и  $\delta$ -формы PPAR преобладают в жировой ткани и коже, а также в эндотелии сосудов. Поскольку  $\gamma$ -рецепторы имеют три подвида ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и  $\gamma_3$ ), экспрессирующиеся в различных тканях, то следует уточнить, что  $\gamma_1$  присутствует практически везде,



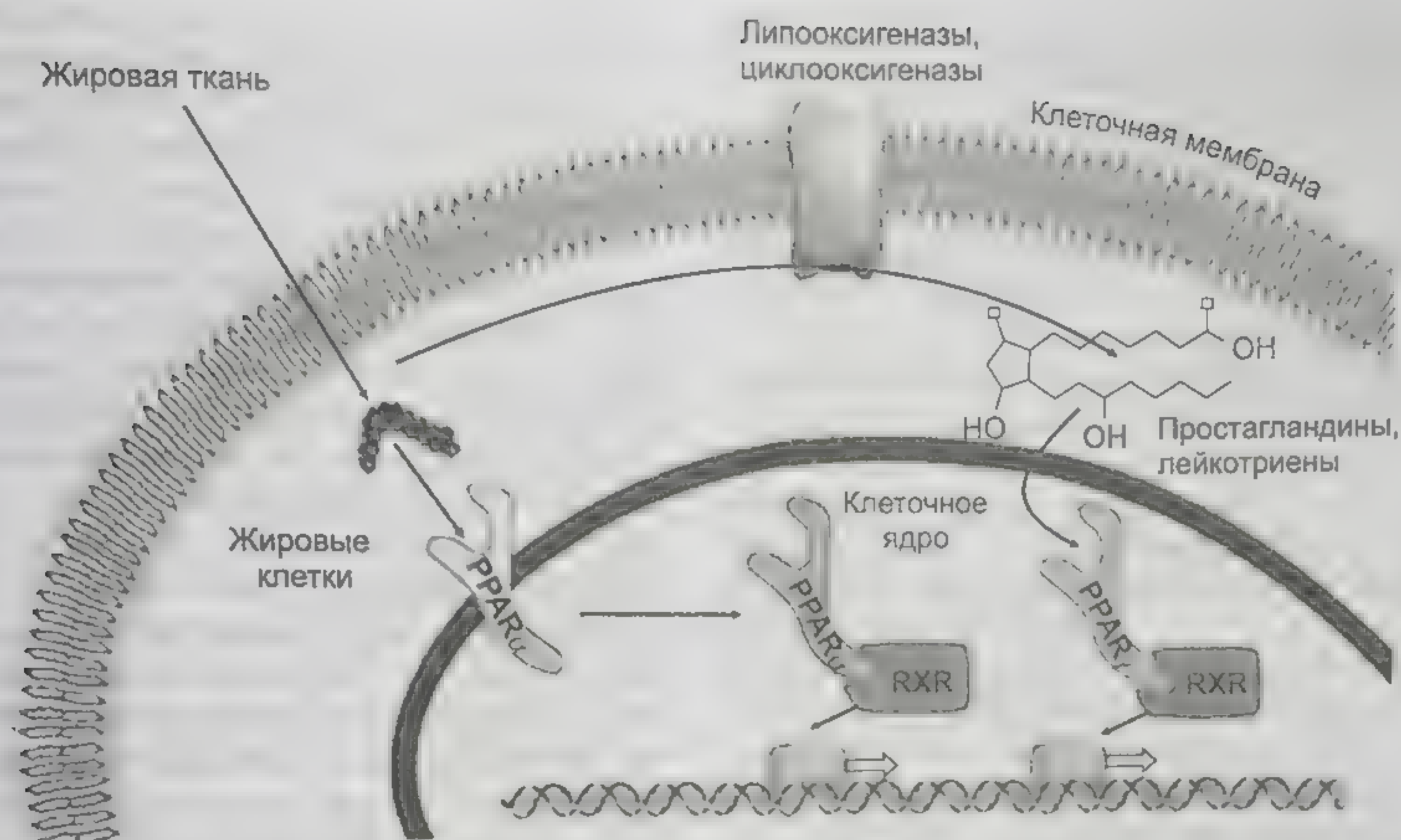


РИСУНОК 3.17 — Структура PPAR-рецептора и связывание его с лигандами (Desverge et al., 1999, Endemann, Schiffrin, 2004)

но особенно заметно его действие в сердце, мышечной ткани, тонкой кишке, почках, поджелудочной железе и селезенке. PPAR- $\gamma$  максимально экспрессируется преимущественно в бурой жировой ткани, а  $\gamma 3$  — в макрофагах, толстом кишечнике, белой жировой ткани (Berger, Moller, 2002). Эти агонисты (PPAR $\alpha$  и - $\gamma$ ) были обнаружены в начале 80-х годов XX в. в ткани печени лягушек и грызунов во время поиска молекулярной мишени для группы агентов, называемых “пероксисомы”, для увеличения чувствительности тканей к инсулину (Dreyer et al., 1992). В 1992 г. в организме человека были найдены PPAR $\delta$  (Schmidt et al., 1992), которые находятся в равной мере во всех тканях организма. Их функция также связана с регуляцией жирового обмена (Collins et al., 2001).

PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  являются молекулярной мишенью многих разрешенных препаратов, в частности, как указывалось, на основе фибратов и тиазолидиндионов. Для PPAR $\alpha$  такими агентами являются, во первых, фибраты (гемфиброзил, уфибрат, безофибрат и т. д.), широко распространенные в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа, ожирения, а, во-вторых, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), особенно часто используемые для снятия болевого синдрома, связанного с повреждением мышечных и костно-суставных структур. Для PPAR $\gamma$ , повышающих чувствительность к инсулину, синтетическими активаторами

также являются прежде всего тиазолидиндионы, в меньшей степени — фибраты (Buzzetti et al., 2004; Meirhaeghe et al., 2004).

В организме одними из важнейших лигандов для PPARs являются свободные ненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (в основном для  $\alpha$ -формы) и эйкозаноиды (предшественники и метаболиты простагландинов и других сходных по структуре биологически активных веществ). Например, PPAR $\gamma$  активируется простагландином PGJ $_2$ , а PPAR $\alpha$  — медиатором воспаления лейкотриеном B $_4$  (Haraguchi et al., 2003).

PPARs играют важную роль в метаболизме свободных жирных кислот, триацилглицеролов и холестерина в организме. Активация  $\alpha$ -формы PPAR, посредством изменения активности транскрипции генов, участвующих в метаболизме липопротеидов, способствует снижению содержания атерогенных ЛПНП в сыворотке крови, повышает активность транспорта холестерина из периферических тканей в печень. В эксперименте показано, что при дефиците PPAR $\alpha$  в условиях голодания концентрация глюкозы в крови через 24 ч снижается на 50 %, что свидетельствует о важной роли PPAR $\alpha$  в гомеостазе глюкозы. PPAR $\alpha$  обладают также противовоспалительными эффектами. Эти свойства были документально подтверждены главным образом в экспериментах *in vitro*, а также в опытах на животных.



Что касается действия веществ, усиливающих действие PPARs, то недавно было продемонстрировано, что у пациентов с сахарным диабетом II типа агонисты PPAR $\alpha$  фибратной структуры уменьшают риск возникновения инфаркта миокарда и снижают частоту необходимости проведения коронарной реваскуляризации, что свидетельствует о благоприятных эффектах этих препаратов у данной категории пациентов. В модельных исследованиях с изолированными человеческими клетками на фоне стимуляции избыточной экспрессии PPAR $\alpha$  до настоящего времени не выяснено, приводит ли активация PPAR $\alpha$  к нежелательным эффектам со стороны сердца у людей, как это отмечалось в эксперименте на животных. Отсутствуют также какие-либо убедительные научные свидетельства о том, что терапия агонистами PPAR $\alpha$  способна увеличить риск развития хронической сердечной недостаточности у человека (Kim et al., 2006).

Известно, что препараты на основе тиазолидиндионов, а именно пиоглитазон и троглитазон (последнее поколение — розиглитазон, торговое название Авандия), являются одними из самых современных для лечения сахарного диабета II типа. Они повышают чувствительность тканей к инсулину, позволяя контролировать уровень глюкозы. Активация PPAR $\gamma$  с помощью этих препаратов регулирует транскрипцию инсулин-чувствительных генов, участвующих в контроле синтеза, транспорта и утилизации глюкозы. Кроме этого, лиганды PPAR $\gamma$  на основе тиазолидиндионов влияют также на регуляцию обмена жирных кислот. Однако препараты этого класса имеют некоторые побочные эффекты, например, гепатотоксичность, особенно при превышении терапевтической дозы.

GW 1516, вокруг которого за столь короткий период сломано столько копий, по структуре представляет собой 2-[2-метил-4-([4-метил-2-[4-(трифлуорометил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]метилсульфанил-фенокси)-ацетат с молекулярной массой 453,498 г·моль<sup>-1</sup> (рис. 3.18).

На сегодняшний день метаболизм, биодоступность, период полужизни, пути экскреции, тератогенные эффекты и терапевтические дозировки

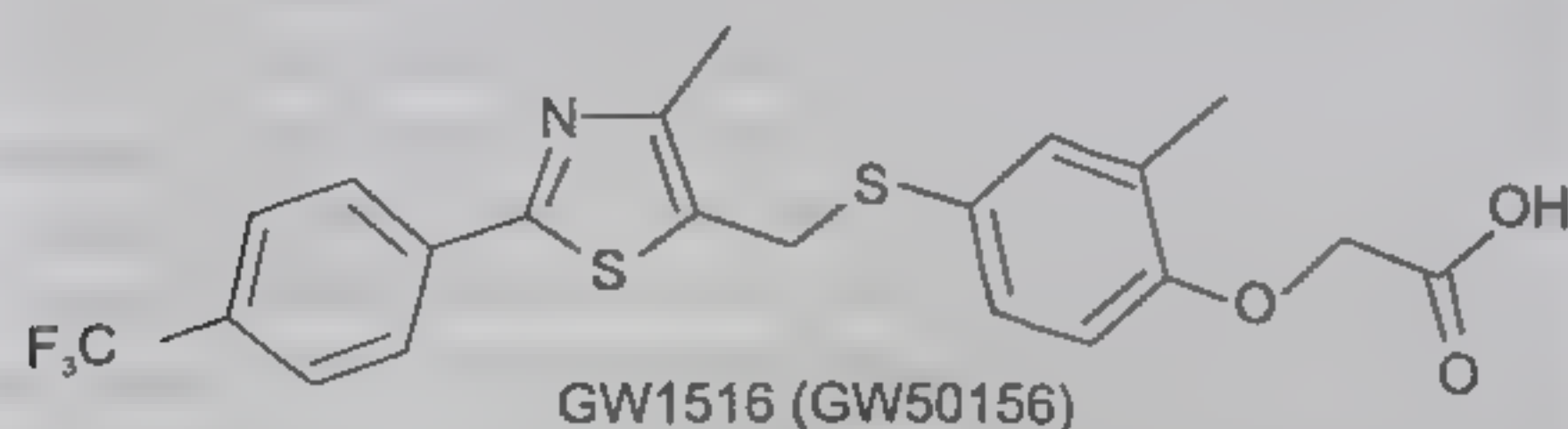


РИСУНОК 3.18 — Химическая структура GW 1516

GW 1516 не описаны. Разработана эта субстанция совместно сотрудниками институтов Хьюга и Солка в Сан-Диего по заказу фармацевтической корпорации “GlaxoSmithKline” под руководством Р. Эванса. Уже одно упоминание о фармацевтической компании, занимающей одно из лидирующих мест в мире по производству многих жизненно необходимых препаратов, указывает, что никто специально не занимался разработкой допинговых субстанций, и задачи исследования были чисто терапевтическими. Первые сообщения именно об этом веществе появились в биохимической научной литературе в 2003 г. (Sznajdman et al., 2003). Оно, как свидетельствуют результаты исследований, опубликованные только в феврале 2008 г., продемонстрировало у страдающих ожирением мужчин с предиабетом возможность обратной трансформации возникших метаболических аномалий путем, вероятнее всего, стимулирования окисления свободных жирных кислот (Risurus et al., 2008). GW 1516 активирует аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу (фермент, участвующий в процессах энергообеспечения) и таким образом стимулирует поглощение глюкозы тканями скелетных мышц, а также утилизацию свободных жирных кислот (Kremer et al., 2007). В настоящее время проводится II фаза клинических испытаний относительно возможности использования GW 1516 в качестве средства для профилактики атеросклероза и лечения дислипидемий.

Когда в 2008 г. результаты экспериментов показали возможность повышения работоспособности на 68 % путем использования GW 1516 при беге мышей на тредмиле, то еще до Игр XXIX Олимпиады были высказаны опасения относительно использования данного вещества в качестве допинга (Narkar et al., 2008). Тогда же Р. Эванс, руководивший экспериментальными исследованиями по изучению влияния GW 1516 на различные физиологические процессы в организме, в том числе, и на работоспособность, разработал тесты для обнаружения этой субстанции в моче и предоставил соответствующую информацию в распоряжение МОК и WADA [<http://www.medical-weight-loss-guide.com/AICAR.html>].

Другим, запрещенным в 2009 г., видом генного допинга, является AICA ribonucleotide или AICAR (aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) — интермедиат (промежуточный продукт) генерирования инозинмонофосфата, выступающего в качестве агониста АМР-активированной протеинкиназы (АМРК) (Corton et al., 1995). Субстанция AICAR стимулирует поглощение в скелетных



мышцах глюкозы и увеличивает экспрессию р38 митоген-активированной протеинкиназы типов  $\alpha$  и  $\beta$  (Lemieux et al., 2003), а также предотвращает процесс апоптоза путем торможения образования свободных радикалов, прежде всего химически активного атомарного кислорода, внутри клетки (Kim et al., 2008). Следует отметить, что достаточно давно биохимиками-теоретиками на молекулярном уровне установлена связь между действием АМРК и функционированием  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-азы (натрий-калиевый насос), гидролизующей с образованием энергии 25 % всех запасов АТФ в клетке. Потому активность АМРК является сверхчувствительным сенсором энергозависимых процессов и отображает процессы выработки энергии и, в частности, нижней границы образования АТФ, инактивируется увеличением нижней границы соотношения АМФ/АТФ (Lingrel, Kuntzweiler, 1994).

По химической структуре АICAR является комплексом соединения на основе имидазольного кольца с рибонуклеотидом, а именно 5-амино-имидазол-4-карбоксиамид-1- $\beta$ -D-рибофуранозидом (рис. 3.19).

В 2008 г. исследователи Института Солка под руководством Дж. Кима обнаружили что АICAR, в зависимости от интенсивности нагрузки, при использовании его в течение четырех недель у экспериментальных мышей значительно повышает их работоспособность на тредмиле в упражнениях на выносливость путем, по-видимому, преобразования быстросокращающихся мышечных волокон в более энергоэффективные, липидогенерирующие, медленносокращающиеся мышечные волокна. Было показано, что этот процесс опосредован торможением пальмитат-индуцированной клеточной смерти (апоптоза) эндотелиальных клеток путем угнетения процессов перекисного окисления липидов в них (Kim et al., 2008).

В эксперименте на крысиных и человеческих клетках установлено, что АМРК регулирует стимулированную при гиперкапнии накопление  $\text{CO}_2$  альвеолярную эпителиальную дисфункцию и соответственно улучшает легочную вентиляцию (Vadusz et al., 2008). Как показывают недавние исследования, в частности, проведенные на изолированных клетках миокарда и мышечных клетках, АМРК также стимулирует поглощение глюкозы этими структурами (Sugalen et al., 2007). Отсюда следует, что эффективные агонисты АМР-активированной протеинкиназы могут быть точкой приложения для стимуляции механизмов энергообеспечения. Как активатор АМР-активированной протеинкиназы,

АICAR в эксперименте на животных увеличивает содержание свободных жирных кислот в обоих (быстрых и медленных) типах мышечных волокон через изменение уровней адипонектина и лептина (белков, участвующих в липидном обмене) и повышение содержания глюкозы в белых мышечных волокнах (рис. 3.20).

Кроме того, АICAR способствует увеличению содержания глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот, а также снижению лактата в плазме крови экспериментальных животных (рис. 3.21). Последний факт может оказаться очень важным для понимания тонких механизмов энергообеспечения физической нагрузки и механизмов восстановительных процессов.

Следует отметить, что такие исследования велись одновременно в нескольких научных центрах. Так, еще в 2005 г. было показано, что 5-амино-имидазол-4-карбоксиамид-1- $\beta$ -D-рибофуранозид и фенформин активируют АМР-активированную протеинкиназу путем угнетения транспорта натрия в клетках легких, что является одним из путей поддержания баланса жидкости в тканях (Woolhead et al., 2005). АICAR способен также стимулировать фосфорилирование АМРК и активировать гликолиз путем увеличения

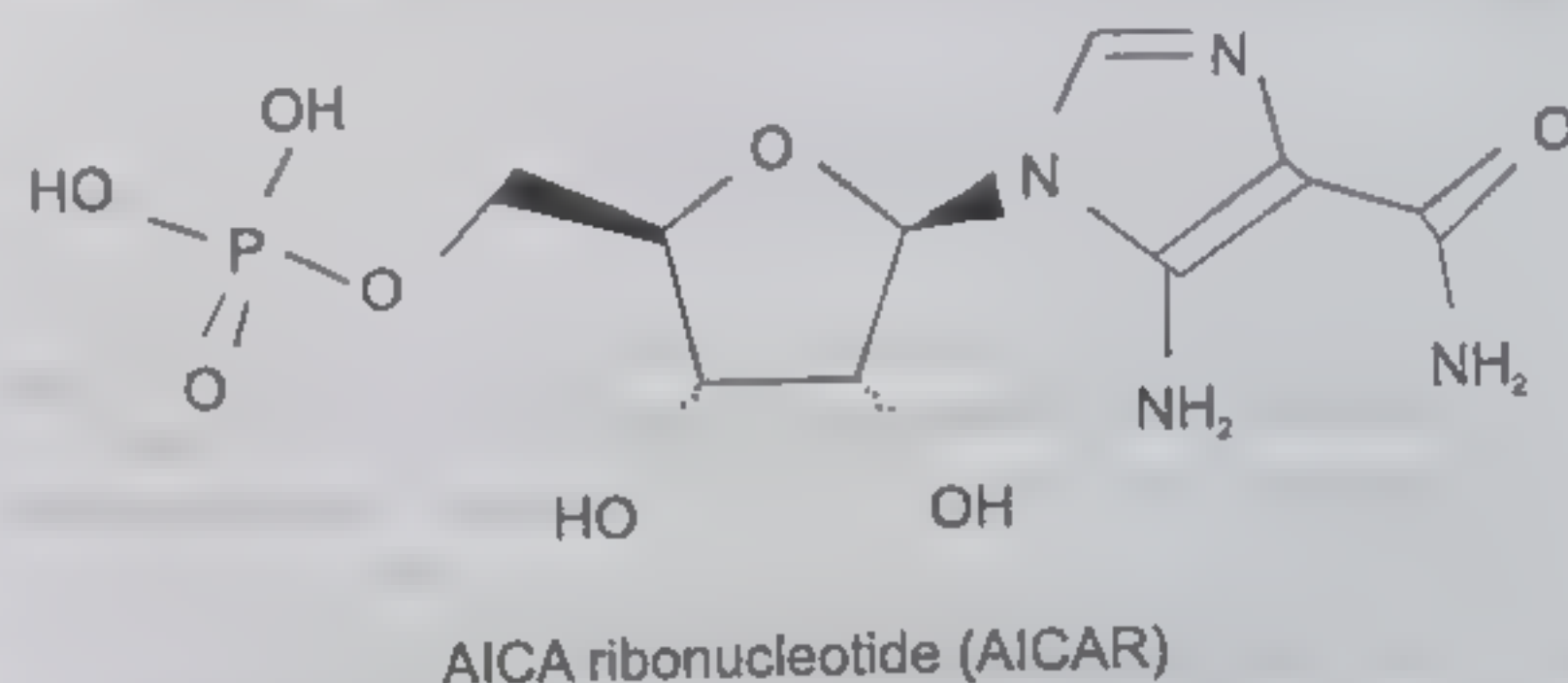


РИСУНОК 3.19 — Химическая структура АICAR

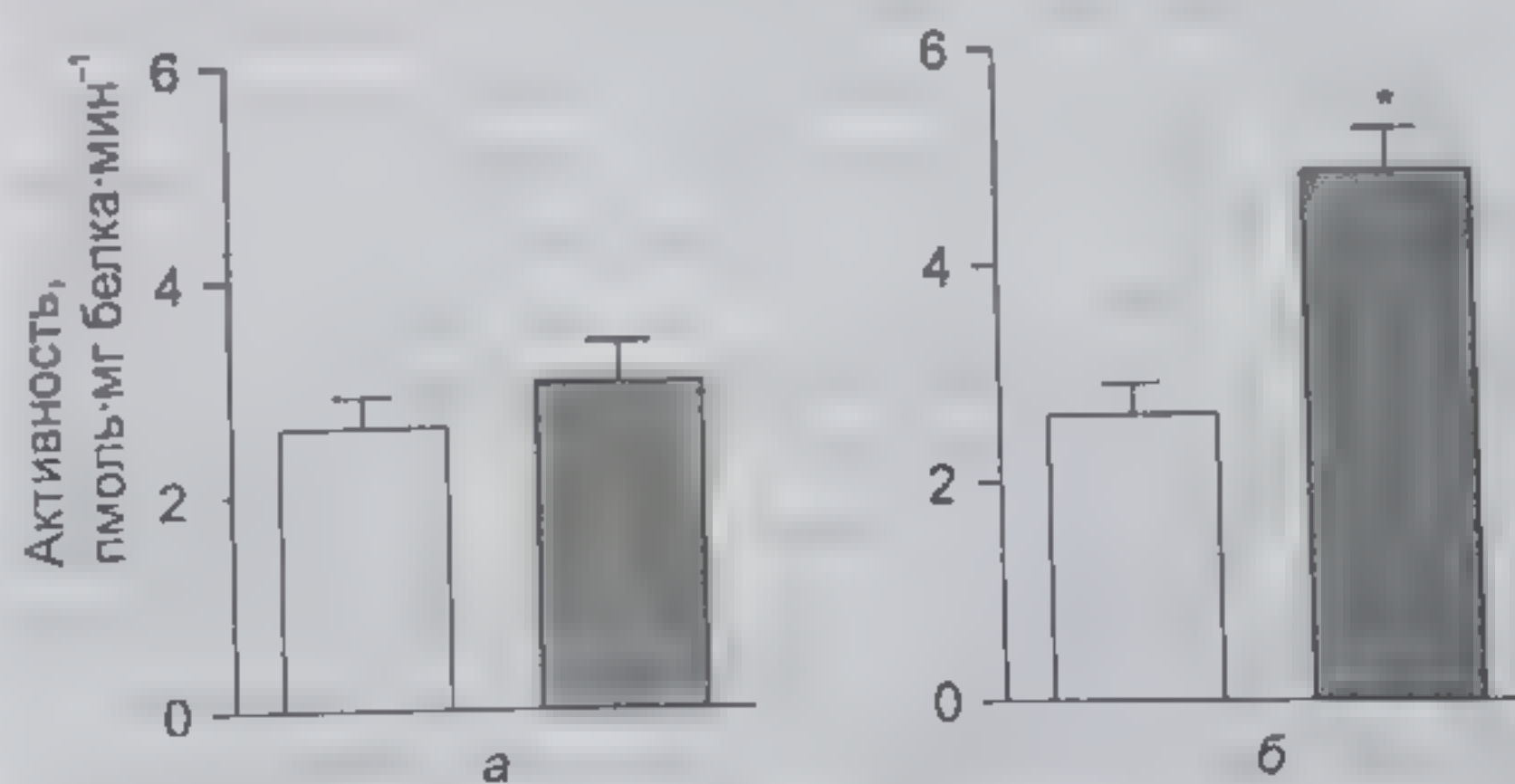
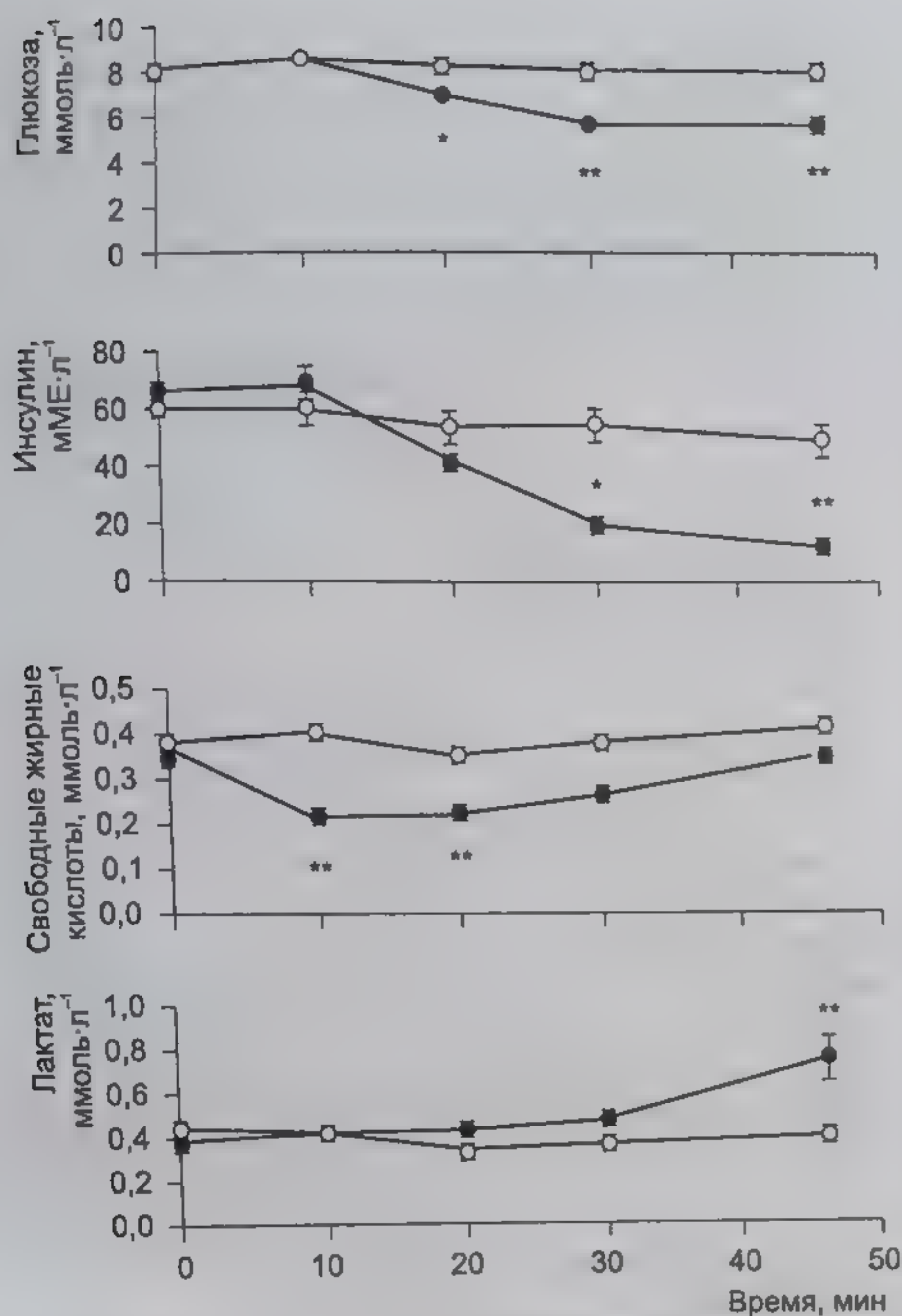


РИСУНОК 3.20 — Влияние АICAR на активность АМРК в белых (а) и красных (б) мышечных волокнах (исследования проведены в основной и контрольной группах по 6 животных в каждой) (Sugalen et al., 2007)

\* $P < 0,01$  по сравнению с контролем





**РИСУНОК 3.21** — Влияние AICAR на содержание в плазме глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и лактата (исследования проведены в основной и контрольной группах по 14 животных в каждой, которым AICAR вводился подкожно) (Sugalen et al., 2007)  
\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  по сравнению с контролем)

поглощения глюкозы в клетках. В условиях низкого содержания глюкозы увеличение соотношения АМФ/АТФ стимулирует оба процесса в астроцитарных клетках мозга. Активация (через сложный биохимический механизм синтеза модулятора TSC2 и mTOR) этих сигнальных путей помогает сэкономить количество энергии, необходимой для синтеза белка и гликолиза, и, тем самым, предотвратить апоптоз нервных клеток (Mukherjee, 2008). Приведенные данные убедительно доказывают, что активация АМРК с помощью агонистов сопровождается выраженными многочисленными эффектами со стороны различных органов и систем, что и может объяснять многостороннее влияние модуляторов активности этого фермента на функциональное состояние организма.

Практически одновременно с исследованиями физиологической и биохимической активности AICAR, под руководством В. Наркара и Р. Эванса, были проведены эксперименты, показавшие, что у нетренированных мышей AICAR, особенно в сочетании с GW 1516, активирует около 40 % генов, которые включаются при реальных интенсивных физических нагрузках. Исследователи сделали вывод, что при совместном применении двух агонистов, возможно, удастся достичь эффекта тренировки без фактических физических нагрузок (Narkar et al., 2008). Результаты этих исследований были опубликованы как раз накануне Игр XXIX Олимпиады и косвенно указывали на возможность использования данных веществ в качестве допинга для стимуляции работоспособности и выносливости спортсменов. В связи с этим руководители исследования срочно разработали и передали в распоряжение МОК и WADA тесты для обнаружения AICAR в моче спортсменов [<http://www.medical-weight-loss-guide.com/AICAR.html>]. Такие действия исследователей никак не могут быть объяснены только желанием создать запрещенную в спорте субстанцию; скорее было обнаружено побочное действие веществ, тестируемых для создания новых терапевтических препаратов, которое выразилось в триггерных изменениях в организме, свойственных физической нагрузке, и улучшающих процессы энергообеспечения, особенно за счет липидов, а также повышения чувствительности к инсулину (Iglesias et al., 2004). В настоящее время совместно с Медицинской комиссией МОК и WADA Р. Эванс и его сотрудники разрабатывают систему сертификации тестов, способных уловить присутствие метаболитов новых генных допингов — AICAR и GW 1516 — и ретроспективно тестировать спортсменов, участвовавших в Олимпийских играх в 2008 г., поскольку на момент проведения Игр методы допинг-контроля на присутствие обеих субстанций еще не были сертифицированы.

Когда в 2004 г. Р. Эванс и его коллеги провели генетическое модифицирование молодых мышей с изменением состава и структуры их мышц, то получили животных, практически вдвое более устойчивых к нагрузкам, чем обычные мыши. Эти “мышь-марафонцы” не набирали избыточную массу тела и не увеличивали объем мышц, имели низкий уровень сахара и высокий — свободных жирных кислот в крови, что сделало их, по выражению исследователя, “замечательными бегунами”. Исследователи доказали, что можно



перепрограммировать работу мышц, используя методы генетической инженерии у молодых животных. В интервью "Нью-Йорк Таймс" Р. Эванс подчеркнул, что неизвестно, можно ли делать с помощью лекарств такое генетическое перепрограммирование у взрослых особей, когда весь мышечный аппарат уже сформирован, и за короткое время необходимо изменить свойства большой массы скелетных мышц.

Исследователи считают, что преимущества, полученные при использовании AICAR и GW 1516, обусловлены взаимодействием между клеточными AMPK и PPAR- $\delta$  сигнальными путями. Данные генетического анализа подтверждают эту гипотезу относительно того, что AICAR и GW 1516 по отдельности активируют только незначительную подгруппу генов, экспрессируемых при физической нагрузке. При этом по отдельности агонисты и AMP-активированной протеинкиназы (AICAR), и пролиферирующего пероксисомного  $\delta$ -, а по некоторым данным, и  $\beta$ -рецептора PPAR (GW 1516), могут имитировать некоторые показательные эффекты, присущие физической нагрузке. В то же время активация обоих путей (комбинация AICAR и GW 1516 с физической нагрузкой) приводит к экспрессии значительно большего числа генов, ремоделирующих большое количество метаболических путей в организме, в том числе, и метаболизм мышечной ткани (Lemieux et al., 2003).

В фундаментальной статье, написанной группой известных специалистов (Knorr et al., 1997), авторы обсуждали дискуссионные вопросы, связанные с неоднозначностью трактовки МОК и спортивными врачами понятия "допинг", а также пытались сформулировать, где же проходит граница между формальными и истинными границами разумности и обоснованности применения тех эргогенных средств, которые приводятся в постоянно расширяющемся Списке запрещенных веществ и методов. Поэтому история с появлением новых видов допинга, в настоящее время уже генного, далеко не нова.

Однако пока в клинических испытаниях не получено убедительных доказательств, к каким негативным эффектам может приводить использование AICAR и GW 1516, каковы могут быть разумные дозы и побочные эффекты препаратов на основе этих субстанций, а также могут ли полученные генетические модификации закрепляться и воспроизводиться, нельзя, вероятно, однозначно отвергать возможность использования препаратов на основе AICAR и GW 1516

в спорте, особенно высших достижений. Напротив, в книге "Генная и клеточная терапия" (Templeton, 2003) убедительно доказывается важнейшая роль генетических модификаций и использования субстанций, модифицирующих собственный ответ организма, при лечении многих тяжелых заболеваний, в частности, сахарного диабета типа II, атеросклероза, гемофилии, болезнях Альцгеймера и Паркинсона. В последних научных работах на эту тему приводятся данные, которые пока не доказывают присутствие негативных эффектов влияния AICAR и GW 1516 на сердечно-сосудистую и другие системы организма; напротив, авторы полагают, что препараты на этой основе могут стать "золотым стандартом" лечения заболеваний сердца и сосудов (Warden et al., 2008). Возможно, применение стимуляторов генетической активности открывает новую эру в развитии физических возможностей спортсменов и повышении зрелищности спортивных состязаний, особенно с учетом того, что предел собственных возможностей организма человека практически достигнут.

С постоянным ужесточением требований WADA можно дойти до полного абсурда, поскольку в состав очень широко распространенного препарата нафтизин для местного лечения насморка тоже входит... запрещенная субстанция! Стратегия WADA, по нашему мнению, в случае появления новых средств, влияющих на работоспособность, должна выражаться не в немедленном запрещении любых инноваций, способствующих повышению порога возможностей человека, а в разработке и повсеместном внедрении современного, адекватного, в том числе, и на генетическом уровне, алгоритма обследования всех спортсменов, рационально организованной фармакологической поддержке и медицинской помощи во время тренировочного и соревновательного процессов.

## ОСОБЫЕ СУБСТАНЦИИ

В Списке запрещенных веществ и методов (2008) обозначены особые субстанции, употребление которых может рассматриваться как непреднамеренное ввиду их общедоступности или ввиду сомнительности их способности влиять на спортивные результаты. Нарушение антидопингового правила в результате использования этих субстанций может караться менее строгими санкциями, если будет установлено, что спортсмен



использовал данную субстанцию не для улучшения своих спортивных результатов. К "особым субстанциям", согласно Списку запрещенных веществ и методов (2008) относятся следующие:

- все  $\beta_2$ -адреномиметики в виде ингаляций, за исключением сальбутамола (свободный плюс глюкуронид) в концентрации, превышающей  $1000 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ , и кленбутерола;

- ингибиторы  $\alpha$ -редуктазы, пробенецид;

- катин, кропропамид, кротетамид, эфедрин, этамиван, фампрофазон, гептаминол, изометептен, левметанфетамин, меклофеноксат, р-метиламфетамин, металэфедрин, никетамид, норфенефрин, октопамин, ортетамин, оксилофрин, фенпрометамин, пропилгекседрин, селегилин, сибутрамин, туаминогептан и любые другие стимуляторы, которые конкретно не перечислены в разделе S6 и в отношении которых установлено, что состояние спортсмена соответствует условиям, описанным в разделе S6;

- каннабиноиды;

- все глюкокортикостероиды;

- алкоголь;

- все  $\beta$ -адреноблокаторы.

## **ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СПОРТСМЕНАМ**

В Медицинском кодексе Медицинской комиссии МОК, в главе VIII, касающейся незаконной торговли запрещенными препаратами, зафиксировано: "Любое лицо, которое изготавливает, экстрагирует, перерабатывает, очищает, хранит, доставляет, перевозит, импортирует, экспортирует, перевозит транзитом, предлагает за деньги или бесплатно, распределяет, продает, меняет, предлагает брокерскую сделку, приобретает любым способом, прописывает в качестве медикамента, занимается коммерцией, передает, принимает, имеет, покупает или приобретает любым образом запрещенные препараты или вещества, должно быть по решению исполкома МОК подвергнуто санкциям вплоть до пожизненного исключения из олимпийского движения". "...Незнание природы или состава препаратов или веществ, а также природы эффективности методов, запрещенных Медицинским кодексом МОК, не является смягчающим обстоятельством для лиц, оказавшихся виновными в перечисленном выше, и действие, произведенное в состоянии незнания, не делает это действие законным".

"Перечисленное выше не относится к деятельности врачей, если речь идет о лечебной деятельности".

Поэтому в лечебных целях могут использоваться любые лекарственные вещества, разрешенные для клинического применения на территории Украины. Применение незарегистрированных в Украине зарубежных препаратов, особенно в случаях констатации побочных эффектов и утраты здоровья спортсмена, может послужить причиной служебного расследования со всеми вытекающими последствиями.

В случае возникновения каких-либо осложнений или летальных исходов ответственность, как правило, перекладывается на врача, который может и не знать о том, что имело место назначение сильнодействующих или запрещенных препаратов.

Со стороны спортивного врача возможно двойное нарушение: как законов Украины, так и требований Медицинской комиссии МОК. В ходе служебных расследований неоценимую услугу врачу, который не рекомендовал запрещенных препаратов или других препаратов, вызвавших токсические эффекты, может оказать наличие специальной карты фармакологического обеспечения, в которой зарегистрированы все назначения лекарств спортсменам.

Дисциплинарные процедуры при допинговых нарушениях для самих спортсменов проводятся в три этапа: отстранение, заслушивание, дисквалификация.

## **СПОСОБЫ МАСКИРОВКИ ЗАПРЕЩЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВЕЩЕСТВ**

Маскировка приема допинговых веществ имеет примерно такую же историю, как и история их применения и допинговой экспертизы. Вначале она была спонтанной, когда врачи, спортсмены и тренеры рассчитывали на то, что смогут при помощи мочегонных препаратов и других процедур ускорить выведение принятых допинговых веществ для того, чтобы избежать возможного допингового скандала, если спортсмен на самом деле принимал запрещенные препараты. В настоящее время применяются следующие приемы, когда лаборатория допинговой экспертизы дает положительный результат о наличии в организме допинга перед соревнованиями или в процессе их проведения (особенно анаболических стероидов).



1. Существует ошибочная точка зрения, что прием большого количества лимонов поможет освободиться от высоких концентраций допинговых веществ стероидной структуры, прежде всего, анаболических стероидов. В основном эта точка зрения не выдерживает никакой критики, так как стероиды являются гидрофобными соединениями и аккумулируются в жировой ткани, откуда они высвобождаются медленно, особенно если препарат вводился парентерально, так как он не подвержен действию метаболизирующих ферментов эндоплазматического ретикулума (цитохрома Р-450 и других). То же можно сказать и по попыткам "выгона" стероидов при помощи приема сухого вина.

2. Прием анаболических стероидов, как считают некоторые врачи и тренеры, можно нивелировать при одновременном применении мочегонных средств. Предполагается, что выведение большого количества жидкости из организма спортсмена освободит его депо от стероидов. На самом деле если это и происходит, то в незначительной степени. Зато все мочегонные средства внесены в список запрещенных лекарственных препаратов именно по этой причине, а также и потому, что они способствуют сгонке массы тела в видах спорта, где имеются весовые категории. Если в биопробах спортсмена обнаруживается мочегонное средство, то спортсмен подвергается санкциям в связи с применением допингов.

3. Химики-аналитики подсказали тренерам и врачам, что одновременное применение с допингом полициклических соединений может в значительной степени исказить картину хроматограммы и масс-спектра. К таким препаратам относятся антибиотики циклической структуры (тетрациклического ряда и другие), а также производное адамантана бромантан, который фигурирует в Списке запрещенных веществ как стимулятор. Поэтому применение его с целью сокрытия приема допингов является двойным нарушением требований WADA.

4. Если в биопробах спортсмена обнаруживается незаявленный препарат, то он может быть расценен как неизвестный допинг с вытекающими последствиями.

Разумеется, в ряде случаев маскировка применения допинговых веществ оказывается эффективной. Разработаны, в частности, эффективные пути маскировки, включающие своевременное прекращение приема запрещенных препаратов, а также использование трудноопределяемых для допинг-контроля лекарственных форм. Например, основанием для обвинения спортсменов в

применении препаратов тестостерона является нарушение соотношения в содержании в моче тестостерона и эпитестостерона. У большинства людей это соотношение составляет 1 : 1, у некоторых — естественный уровень тестостерона намного выше, что привело к установлению с 2004 г. максимально допустимого соотношения 4 : 1 (с 1982 по 2004 гг. это максимально допустимым соотношением считали 6 : 1). На рис. 3.22 показано распределение соотношения Т/Е в популяции спортсменов (выборка составляет 5069 человек).

При анализе Т/Е просматривается не только Т и Е, но и весь стероидный профиль человека. При этом, потребление тех или иных стероидов может оказывать на него существенное влияние. Таким образом, непрямым путем можно зарегистрировать их прием.

Сегодня существует множество способов дезинформации контролирующих служб в отношении применения тестостерона. Это и схемы применения препарата, и прием таблеток вместо масляных инъекций, и использование специальных пластырей, постоянно обеспечивающих организм спортсмена тестостероном через кожу, и высокие дозы эпитестостерона для сохранения необходимого соотношения между тестостероном и эпитестостероном. Эффективным является и постоянное тестирование спортсмена и поддержание соотношения тестостерона и эпитестостерона на уровне не выше 4 : 1, что обеспечивает высокий тренировочный эффект и гарантирует отсутствие положительной пробы на применение тестостерона. По понятным причинам техниче-

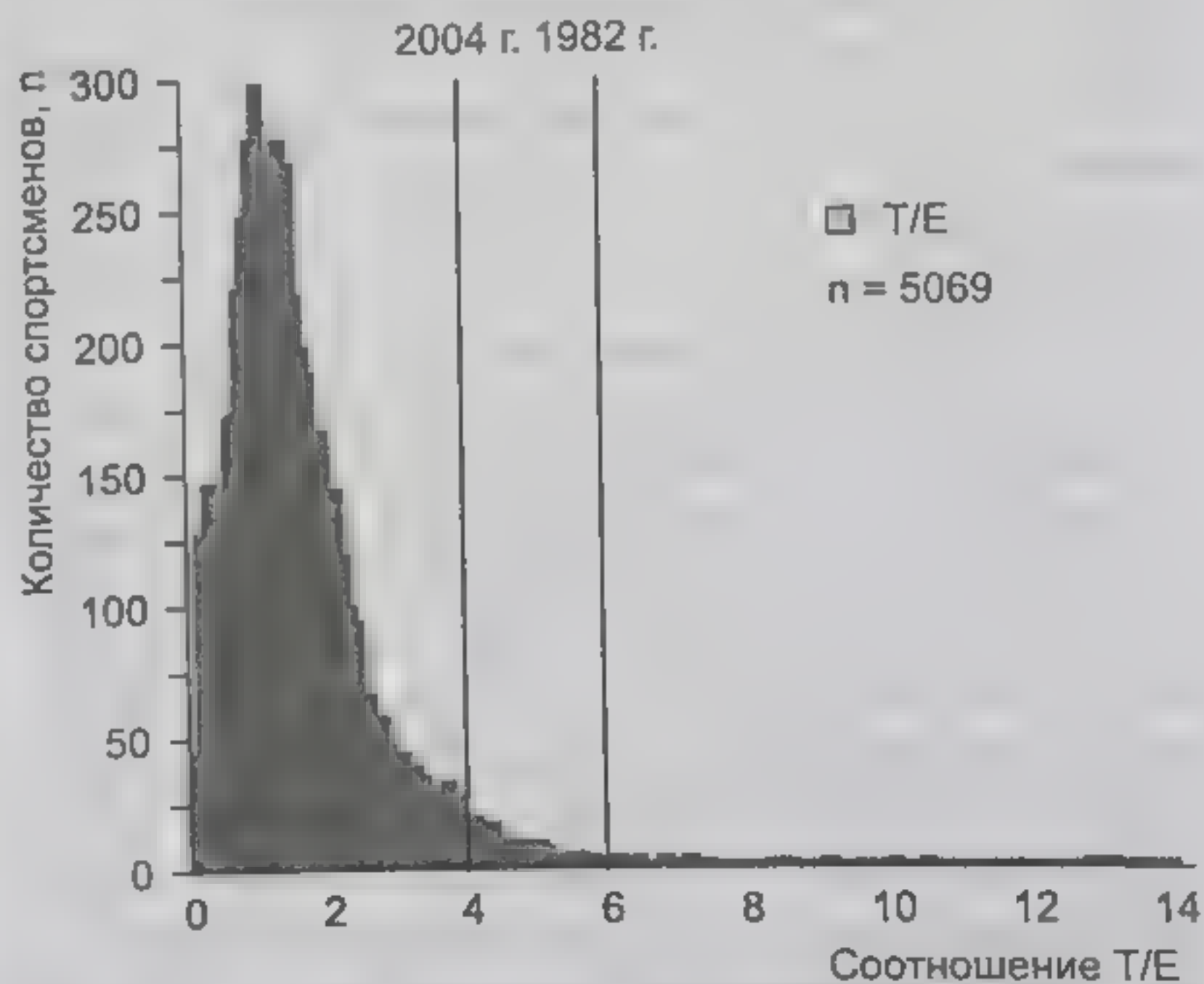


РИСУНОК 3.22 — Распределение соотношения Т/Е в популяции спортсменов



ские подробности методов маскировки допинговых веществ в книге не приводятся.

Фармацевтическая индустрия работает ради высоких прибылей и над другими проектами создания маскирующих агентов и новых допинговых веществ, но, следует отметить, что это довольно кропотливая и дорогая работа, которая не оправдывает затраченных средств (особенно в области синтеза и практического применения пептидных аналогов гормонов СТГ, АКТГ, ГТГ и некоторых других). Как побочные продукты они могут рекомендоваться как средства, повышающие эндогенную концентрацию тестостерона, адреналина, норадреналина и других биогенных аминов.

Попытка скрыть применение запрещенных веществ может быть осуществлена также на всех этапах передачи проб путем их подмены на другие, не содержащие этих веществ. Например, спортсменам вводят в мочевого пузырь катетер с емкостью, которая вмещает необходимое для анализа количество мочи. В момент мочеиспускания вынимается пробочка из катетера и вытекает не собственная моча, а моча из специальной емкости, в которой не обнаруживаются запрещенные вещества или их метаболиты.

Справедливости ради нужно отметить, что есть вероятность введения в заблуждение противоположного свойства. Например, в допинговой лаборатории могут использовать пипетки, посуду и т. п., на поверхность которых умышленно нанесены допинговые вещества. Имели место случаи, когда спортсмена умышленно кормили пищей, в которой содержались запрещенные вещества (известно, например, что если курам вводить анаболические стероиды, то при употреблении в пищу такого куриного мяса анаболические стероиды обнаруживаются в моче).

### ДОПИНГОВАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Лаборатория, которая проводит анализы на международных соревнованиях, имеет специальный сертификат. Он выдается по результатам аттестации, проводимой WADA: необходимо безошибочно распознать наличие запрещенного вещества или его метаболита в 10 специально присланных пробах. Если выявляются погрешности в результатах, то лаборатория лишается права на деятельность, т. е. международного сертификата.

Допинговый контроль осуществляется во всех видах спорта, как олимпийских, так и неолимпийских, во время соревнований и в промежутках меж-

ду ними. Тестирование на запрещенные вещества на соревнованиях проводится по всем классам запрещенных веществ, а вне соревнований, если нет специального запроса соответствующей организации — только по классам S1—S5. На соревнованиях в обязательном порядке проверяются первые четыре спортсмена из финальной классификации, а другие — по жребию. После соревнования службой эскорта допинг-контроля спортсмену вручается уведомление о необходимости пройти допинг-контроль. С этого момента спортсмен постоянно находится в поле зрения службы, не позже чем через 1 ч он должен быть сопровожден в комнату ожидания, где проводится идентификация личности. В случае, если проверяющие опасаются манипуляций с биопробой, вещи спортсмена также могут быть досмотрены. Спортсмен должен выбрать две емкости по 75 мл для взятия проб и поместить 2/3 в бутылку А и 1/3 в бутылку В. После этого емкости запечатываются, а оставшаяся моча уничтожается. Представитель допинг-контроля немедленно измеряет рН (он должен быть не менее 5 и не более 7), и удельный вес мочи (1,010 и выше). Если эти данные не удовлетворяют требованиям, то может последовать предложение сдать еще одну пробу. Спортсмен должен сообщить представителю допинг-контроля, какие лекарства применялись последние три дня. Пробы А и В помещаются в контейнер для перевозки в лабораторию. Все нарушения, замеченные самим спортсменом или его представителем, фиксируются в протоколе. Спортсмен, если он не желает, чтобы к нему применялись санкции, не имеет права отказываться от сдачи биопроб на анализ. Далее следует транспортировка. Все пробы, забираемые от имени WADA, направляются в одну из 33 аккредитованных лабораторий. Если в пробе А обнаруживается допинг, то проводят анализ пробы В. Если в пробе В также обнаруживается допинг, то результат допинг-анализа считается положительным. Федерация немедленно получает извещение из лаборатории и WADA. Председатель Медицинской комиссии МОК собирает совещание Комиссии, куда приглашаются спортсмен-нарушитель и его представители, а затем результаты анализов направляются президенту МОК, который собирает Исполком МОК для обсуждения санкций. Если в пробе В не обнаруживается допинг, то результаты контроля считаются отрицательными. Об этом сообщается представителям МОК.

Участники соревнований должны быть твердо убеждены, что ни один из запрещенных препаратов не попал в организм с пищей, ДД, ком-



бинированными лекарствами. Чаще всего такие казусы встречаются при назначении лечебных лекарственных средств спортсменам по медицинским показаниям, которые обнаруживаются при допинг-контроле. Если предварительного заявления об их приеме не было, то спортсмен вызывается для объяснения. В таблице 3.11 приведены предельные концентрации в моче веществ из Списка запрещенных веществ и методов, превышение которых расценивается как применение допинга (для всех остальных веществ из указанного Списка таких предельных концентраций не существует, сам факт их наличия в моче в любой концентрации расценивается как применение допинга со всеми вытекающими последствиями).

Новейшие методы фармакокинетического (физико-химического) анализа позволяют с большой точностью констатировать наличие в моче или крови самого препарата, а также его метаболитов. Метаболиты некоторых препаратов, которые очень быстро трансформируются в организме (например, пемолин), являются маркерами приема допинга.

Наиболее информативными в экспертизе на допинг считаются хромато-масс-спектрометрия повышенной разрешающей способности, а также газовая и жидкостная хроматография, флуоресцентный иммунный анализ, радиоиммунный анализ и инфракрасная спектрометрия.

Экспертиза обнаруживает очень низкие концентрации допинговых веществ и(или) их метаболитов. Анализ на применение анаболических стероидов остается положительным даже при

**ТАБЛИЦА 3.11 — Концентрация запрещенных WADA лекарственных средств, которые использовались как лечебные**

Препарат, обнаруженный в биопробе	Концентрация в моче
Катин	> 5 мкг·мл <sup>-1</sup>
Эфедрин	> 10 мкг·мл <sup>-1</sup>
Эпитестостерон	> 200 нг·мл <sup>-1</sup>
Тестостерон/эпитестостерон (Т/Е соотношение)	> 4
Метилэфедрин	> 10 мкг·мл <sup>-1</sup>
Морфин	> 1 мкг·мл <sup>-1</sup>
19-норандростерон	> 2 нг·мл <sup>-1</sup> у мужчин
19-норандростерон	> 5 нг·мл <sup>-1</sup> у женщин
Фенилпропаноламин	> 25 мкг·мл <sup>-1</sup>
Псевдоэфедрин	> 25 мкг·мл <sup>-1</sup>
Салбутамол как стимулятор	> 100 нг·мл <sup>-1</sup>
Салбутамол как анаболик	> 1000 нг·мл <sup>-1</sup>
Другие вещества	—

ускоренном выведении этих веществ на фоне потребления большого количества лимонов, сухого вина и других маскирующих средств со сложной циклической химической структурой или мочегонных препаратов.

Многие практические проблемы допинг-контроля на сегодня решены. Так, например, решен вопрос достоверного установления применения спортсменами гонадотропина и АКТГ. Найден критерий определения тестостерона как допинга (в норме тестостерон содержится в организме мужчин и женщин, причем в мужском организме его концентрации настолько различаются между собой, насколько мужчины различаются по половому темпераменту). Установлено, что соотношение постоянного эпитестостерона и переменного тестостерона должно быть не больше чем 4 : 1. Если отмечено изменение в сторону увеличения, то считается доказанным, что тестостерон был введен в организм в качестве допинга. Установлены четкие критерии, доказывающие факт злоупотребления ЭПО в спорте. На заседании Медицинской комиссии МОК принят альтернативный вариант обнаружения ЭПО. Метод основан на прямом определении рекомбинантного ЭПО в моче с помощью изоэлектрической фокусировки. Метод довольно трудоемок (анализ 15—18 биопроб в течение 3 сут), требует наличия квалифицированных кадров и больших финансовых затрат для оснащения центров аппаратурой и соответствующими техническими средствами и реагентами. Разрабатываются новые приемы обнаружения известных и еще не используемых запрещенных веществ (особенно пептидной структуры).

Таким образом, для решения проблемы контроля за применением допинга в спорте используются самые совершенные методы анализа, так как спортсмен, уличенный в их приеме, подлежит дисквалификации и лишению наград. Допинговый скандал очень часто является скандалом на межгосударственном уровне. В некоторых странах применение допинга спортсменом даже карается тюремным заключением.

### **БОРЬБА МОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПИНГА**

До прихода в 1980 г. к руководству МОК Х. А. Самаранча борьба с применением допинга в олимпийском спорте велась, но не носила принципиального и систематического характера. Заняв пост главы МОК, Х. А. Самаранч в числе основных



приоритетов своей деятельности выделил и борьбу с применением допинга в олимпийском спорте. Главными направлениями деятельности МОК в деле борьбы с допингом были определены следующие:

- укрепление материальной базы для создания высокоэффективной системы антидопингового контроля;
- проведение широкомасштабных научных исследований, направленных на разработку информативных методов допинг-контроля;
- координация деятельности МОК, НОК, МСФ и НСФ в деле борьбы с допингом;
- совершенствование системы контроля за применением допинга, охватывающей не только процесс ответственных соревнований, но и тренировочный период;
- разработка системы санкций по отношению к спортсменам, применяющим допинг, а также лицам, склоняющим их к его применению, — тренерам, врачам, менеджерам и др.;
- широкая просветительская работа среди спортсменов, тренеров, врачей, спортивных функционеров, направленная на профилактику применения допинга, охватывающая широкий спектр морально-этических, социальных и медицинских проблем.

Активная позиция МОК в 1980-х годах была широко поддержана мировым спортивным сообществом. Отмечались случаи, когда борьба за чистоту спорта ставилась выше спортивных интересов. Американская пловчиха Мейер завоевала три золотые медали на отборочном чемпионате США перед Играми Олимпиады в Сеуле, но во время проверки у нее обнаружили следы стероидов, и спортсменка была дисквалифицирована. Этот случай стал достоянием всего мира, что явилось отражением заботы федерации за чистоту репутации своих спортсменов. Такие же примеры можно взять из опыта работы федераций тяжелой атлетики Канады и Швеции.

Свое отношение к проблеме применения допинга наглядно продемонстрировало и руководство спорта СССР, когда в середине 1980-х годов два советских тяжелоатлета в Канаде были пойманы с поличным и обвинены в распространении допинга. Спортсменов дисквалифицировали. Дело приобрело широкий общественный резонанс, его материалы широко использовались в воспитательной работе со спортсменами.

Перспективную инициативу в борьбе с допингом проявили национальные олимпийские комитеты США и СССР, подписав в конце 1988 г. соглашение о борьбе с допингом в спорте. Один

из пунктов соглашения предусматривал, что каждый спортсмен, включаемый в состав национальной сборной, должен проходить тестирование на допинг, которому могли быть подвергнуты все спортсмены без исключения, а не только те, кто принимает участие в международных и национальных соревнованиях.

Важным этапом в борьбе с допингом явилось подписание в конце 1980-х годов совместного протокола МОК и МСФ по летним видам спорта в результате всестороннего обсуждения проблемы на заседании Исполкома МОК и Ассоциации международных федераций по летним видам спорта. В соответствии с этим протоколом внедрялась комплексная программа борьбы с допингом, в основу которой был положен единый для всех видов спорта перечень запрещенных веществ, составляемый и ежегодно обновляемый МОК; принятие единых правил и процедур антидопингового контроля, включая внезапный внеплановый контроль во время соревнований и тренировочного процесса; сведение воедино санкций за применение допинга и обеспечение их реализации на национальном уровне; развитие сотрудничества МОК, НОК и МСФ с правительственными организациями для борьбы с торговлей запрещенными препаратами.

Интенсивная коммерциализация и политизация олимпийского спорта стимулировала представителей многих стран к применению запрещенных препаратов, поиску способов сокрытия такого применения. Появились подозрения в системном применении запрещенных препаратов и средств их маскировки командами отдельных стран, видов спорта в целом. Особенно велики были подозрения в отношении спорта ГДР, а среди олимпийских видов спорта наиболее пораженной допингом оказалась тяжелая атлетика.

Распространение допинга в олимпийском спорте превратилось в острейшую проблему, отодвинув на второй план многие другие противоречия и сложности спорта. "Принимать допинг — значит умереть. Умереть физиологически при наступлении необратимых аномальных процессов в организме. Умереть физически, как показали трагические факты последних лет. И умереть духовно, интеллектуально, соглашаясь мошенничать, признавая свое бессилие или недостаток воли честно использовать собственные возможности или сделать усилие, чтобы их превзойти. Наконец, умереть нравственно, фактически поставив себя вне рамок тех правил поведения, которых требует гуманное общество", — заявил



бывший президент МОК Х. А. Самаранч на 94-й сессии МОК, состоявшейся накануне открытия Игр XXIV Олимпиады в Сеуле.

Именно на этих Играх разразились наиболее резонансные скандалы, связанные с применением допинга: дисквалификация канадского спринтера Бена Джонсона, группы тяжелоатлетов Болгарии и демонстративный отъезд из Сеула всей команды болгарских тяжелоатлетов. неофициальная информация о значительно большем количестве положительных проб по сравнению с официально объявленным и др.

Будучи серьезно обеспокоенным положением дел с допингом и отсутствием реальных достижений в борьбе с его распространением в спорте, в начале 1990-х годов МОК пошел по пути увеличения финансирования антидопинговой деятельности и дальнейшего ужесточения санкций. Однако реальных результатов это не принесло. Во-первых, разработка и внедрение новых эффективных препаратов и методов прикрытия использования допинга явно опережали развитие системы антидопингового контроля. Отсутствие объективных методов контроля за применением препаратов эритропоэтина привело к тому, что достижения во многих видах спорта, связанных с проявлением выносливости, в течение 1990-х годов были получены именно благодаря применению этих препаратов. И лишь через 10 лет (на Играх Олимпиады 2000 г. в Сиднее) были впервые разработаны относительно объективные методы тестирования на применение этих препаратов. Аналогичным образом обстояло дело и с бромантаном. Новые способы маскировки анаболических стероидов существенно затруднили контроль за применением этих препаратов. Широкое распространение получили антиастматические средства, существенно повлиявшие на уровень достижений в видах спорта, предъявляющих высокие требования к аэробной производительности.

Достижения антидопинговой системы в 1990-х годах оказались намного скромнее по сравнению с деятельностью людей, внедрявших различные допинговые вещества и методы в олимпийский спорт. Случаи выявления применения допинга были редкостью. В то же время косвенные данные, многочисленные материалы средств массовой информации, высказывания экспертов, самих спортсменов, их тренеров и врачей свидетельствовали о том, что борьба с допингом не принесла каких-либо положительных результатов. Более того, это негативное явление распространилось, а в отдельных видах спорта приобрело массовый характер.

Начала просматриваться и незаинтересованность международных и национальных федераций в выявлении случаев применения допинга, особенно выдающимися спортсменами. Известен тот огромный урон, нанесенный авторитету, например, таких популярных видов спорта, как легкая атлетика и тяжелая атлетика, серией дисквалификаций выдающихся спортсменов, уличенных в приеме запрещенных препаратов. Как показала практика, в этом не были заинтересованы ни федерации, ни многочисленные фирмы-спонсоры.

Во второй половине 1990-х годов специалистами спорта, представителями деловых кругов, средств массовой информации была подвергнута обоснованной критике сама концепция МОК борьбы с допингом как недостаточно обоснованная и страдающая серьезными просчетами, не говоря уже о практике деятельности антидопинговых лабораторий, которые, будучи призванными бороться за чистоту и соблюдение морально-этических принципов в спорте, своей деятельностью явили много примеров противоположного свойства. Имели место случаи, когда санкции против допинга вызывали вопросы не только у общественности, но и стали оспариваться в гражданских судах.

В частности, достаточно обоснованно были подвергнуты критике все три основных аргумента, которые лежат в основе концепции борьбы с допингом:

- применение допинга недопустимо по морально-этическим причинам в связи с тем, что он запрещен;
- допинг дает одностороннее преимущество спортсменам над соперниками, не применяющими допинг;
- запрет на применение допинга обусловлен заботой о здоровье спортсмена.

Каждый из этих аргументов представляется вполне обоснованным и не вызывающим сомнений. Однако это может иметь место лишь в том случае, когда практическая деятельность, на них базирующаяся, логична, непротиворечива, имеет строгие научные основания. Не вдаваясь в глубокий анализ, следует отметить наиболее явные противоречия между исходными посылами и реальной практикой, которые вызвали обоснованную критику.

Естественно, что средства, запрещенные к применению, совершенно недопустимо использовать в спорте ни с морально-этической, ни с правовой точки зрения. И в этом плане сомнений быть не должно. Однако, как справедливо



утверждали многие специалисты, этот тезис не вызывает сомнений лишь в том случае, если доказана обоснованность с морально-этических, правовых, медицинских и спортивно-технологических позиций самого факта запрета огромного количества общедоступных, широко распространенных и во многих случаях остро необходимых для спортсмена в интересах его здоровья и подготовки препаратов и методов. К сожалению, здесь возникают не только сомнения, но и имеются серьезные научные основания утверждать, что во многих случаях практика антидопинговой деятельности попирает законные права спортсменов, противоречит принципам спортивной подготовки, лишает спортсмена полноценной медицинской защиты.

Не выдерживает критики и основание на запрет средств и методов в связи с тем, что они дают спортсменам одностороннее преимущество над соперниками. Эти средства являются отображением достижений научно-технического прогресса, и во всех случаях, где однозначно их позитивное воздействие на спортивные результаты и отсутствуют медицинские противопоказания, их применение представлялось оправданным. Современный спорт высших достижений является ареной для внедрения самых передовых достижений науки. Спортивная форма, инвентарь, тренажеры, диагностико-управляющие системы, ДД, восстановительные средства, фармакологические препараты и многое другое при правильном применении способно принести и приносит одностороннее преимущество одним спортсменам над другими. Каждое крупное спортивное мероприятие дает множество примеров того, что спортсмены, применившие новинки, предоставленные наукой, получают преимущества над конкурентами. Это естественный процесс, характерный для любой сферы деятельности, поэтому аргумент, согласно которому спортсмен, принимающий запрещенные препараты, получает одностороннее преимущество, является надуманным. Такое преимущество может получить и спортсмен, который применяет разрешенные препараты, новые эффективные конструкции лыж, велосипедов, бобов, саней, лодок и др. Более того, хорошо известно, что множество выдающихся достижений последних лет обеспечивалось применением веществ, которые сначала были разрешены, а затем запрещены.

Не менее уязвимым оказался и постоянно декларируемый представителями антидопинговой службы тезис, согласно которому борьба с допингом обусловлена исключительно заботой о сохра-

нении здоровья спортсменов. Список запрещенных веществ и методов давно вышел за пределы, которые было необходимо соблюсти в интересах здоровья спортсменов, он лишил спортсменов возможности использовать многие передовые достижения медицины в профилактических и лечебных целях, не говоря уже о стимуляции эффективности процесса подготовки. В этом отношении спортсмены оказались представителями единственной из экстремальных профессий, лишенными права на защиту своего здоровья эффективными фармакологическими средствами не только от профессиональных заболеваний, но и от обычных широко распространенных болезней.

Серьезнейшую опасность для здоровья спортсменов представляет и сложившаяся в сфере спорта высших достижений практика приобретения стимулирующих препаратов на "черном рынке", у случайных людей. Это вполне объяснимо, учитывая отсутствие надлежащей просветительской работы и жесткий контроль со стороны антидопинговых служб за действиями спортсменов, тренеров и врачей, связанными с приобретением, транспортировкой, хранением и применением допинговых препаратов, а также санкций за такие нарушения. Некачественные лекарственные средства, наводнившие "черный рынок", стали дополнительным серьезным фактором риска для здоровья спортсменов.

Постоянной критике подвергалась система организации и проведения тестирования, объективности представляемых заключений. Особую озабоченность вызывали случаи применения недостаточно достоверных методов исследований, отсутствие системы в организации контроля — регулярное тестирование одних спортсменов и либеральное отношение к другим. Односторонней представлялась и система санкций, когда вся ответственность и тяжелые наказания обрушивались только на спортсмена, хотя были известны случаи, когда спортсмены, уличенные в применении допинга, даже не знали, что им были введены запрещенные вещества, или не могли предположить, что эти вещества находились в напитках или продуктах.

Стало очевидным, что множество (сотни) побед и рекордов на Играх Олимпиад, зимних Олимпийских играх и чемпионатах мира в таких видах спорта, как легкая атлетика, тяжелая атлетика, плавание, велосипедный спорт, гребля, конькобежный спорт, лыжные гонки, биатлон и некоторые другие, были одержаны или установлены благодаря использованию запрещенных или



разрешенных на момент соревнований, а затем запрещенных веществ и методов. Имеется огромное количество объективных и субъективных оснований для подобного утверждения — материалы антидопинговых лабораторий, утверждения экспертов, признания спортсменов, врачей и тренеров, результаты судебных разбирательств и др. Особенно яркое проявление это получило на материале спорта таких стран, как ГДР, США, Болгария, Китай, и таких видов спорта, как легкая атлетика и тяжелая атлетика.

Описанные выше явления имели место на фоне активнейшей деятельности антидопинговых служб, что красноречиво доказывает недостаточную эффективность антидопинговой политики и практики, действовавших на протяжении многих лет.

Все чаще признавалось, что олимпийский спорт превратился в некую арену конкуренции фармацевтических фирм, международных и национальных систем допинг-контроля, специалистов медико-биологического профиля, тренеров и спортсменов, ориентированных на широкое применение стимуляторов, с одной стороны, и антидопинговых лабораторий, деятельность которых направлена на обнаружение применения этих препаратов и соответствующие санкции, — с другой. В таких условиях специалисты любой страны, серьезно относящиеся к системе олимпийской подготовки, столкнулись с необходимостью выбора собственного отношения к этой проблеме и формирования соответствующей методики ее решения. Ситуация обострилась тем, что несовершенство системы борьбы с допингом привело к тому, что она стала использоваться в качестве инструмента для дискредитации спорта отдельных стран и устранения конкурентов на международной спортивной арене.

Таким образом, сорокалетняя борьба с применением допинга в спорте, особенно активизировавшаяся с 1980 г., когда Х. А. Самаранч провозгласил ее одним из основных приоритетов в деятельности МОК, не дала ожидаемых результатов.

За долгое время нахождения у руля олимпийского движения седьмой президент МОК смог успешно решить немало сложнейших задач: борьба с апартеидом в спорте; бойкоты Олимпийских игр группами стран; проблема любительства в олимпийском спорте; допуск на Игры спортсменов-профессионалов; коммерциализация спорта высших достижений и др. Однако проблема противодействия использованию допинга в спорте оказалась, пожалуй, единственной задачей, с которой Самаранчу так и не удалось справиться.

Несмотря на улучшение технической оснащенности системы допинг-контроля, постоянное увеличение объемов тестирования, ужесточение санкций, распространение допинга не только не сокращается, оно, наоборот, увеличивается. Разрабатываются и внедряются новые препараты и методы, совершенствуются схемы их применения и маскировки использования. В спортивном мире практически официальной стала политика двойных стандартов, при которой многие спортивные деятели, призванные бороться за чистоту спорта (в том числе представители МОК, некоторых международных спортивных федераций, национальных олимпийских комитетов и национальных спортивных федераций), стали обосновывать невозможность высоких спортивных достижений на олимпийской арене без использования ныне запрещенных средств — и теперь открыто говорят о широком внедрении фармакологических программ, о необходимости поиска альтернативы современной системе допинг-контроля. Более того, речь идет о новых подходах в этом деле, в частности о перспективах использования достижений генной инженерии для формирования спортсменов, которые будут способны показывать выдающиеся результаты.

Создание WADA в 1999 г. практически совпало по времени с неожиданным интервью Х. А. Самаранча, заканчивавшего свою карьеру на посту президента МОК. Будучи тонким политиком, человеком искренне болеющим за авторитет олимпийского спорта и внесшим неоценимый вклад в его развитие, Самаранч нашел в себе мужество признать несовершенство политики МОК в борьбе с допингом, призвал к кардинальному сокращению списка запрещенных препаратов, разрешению препаратов, не вредных здоровью спортсмена, повышению роли воспитательной и образовательной работы, расширению прав спортсменов в вопросе применения веществ и методов, стимулирующих эффективность их подготовки и соревновательной деятельности.

Интервью Х. А. Самаранча вызвало очень активную реакцию: в подавляющем большинстве случаев позитивную — со стороны специалистов спорта и, в основном, негативную — со стороны людей, работающих в системе антидопингового контроля.

Необходимо значительно спокойнее относиться к проблеме допинга, чем это делается сегодня МОК. Допинг не является прерогативой спорта. Средства, которые относятся к запрещенным и классифицируются как допинг, широко



распространены в различных сферах деятельности. Так, эффективные психостимуляторы довольно широко применялись в войсках еще в начале XX в. во время Первой мировой войны. Широко используются стимуляторы, седативные и другие средства в различных родах войск и специальных подразделениях в настоящее время. Распространены стимуляторы среди политиков, использующих их во время публичных выступлений, и в шоу-бизнесе. Различные агенты анаболического воздействия получили исключительно широкое распространение в индустрии современного фитнеса. Значительная часть населения сегодня широко использует запрещенные в спорте препараты для нормализации психического состояния, уменьшения массы тела, коррекции телосложения.

Нельзя забывать о том, что в настоящее время все мировое сообщество озабочено также проблемами, порожденными не только широким пополнением ассортимента фармакологических средств и ДД, дающих зачастую нежелательные побочные эффекты, но и достаточно широким применением различных препаратов для увеличения урожайности в растениеводстве и повышения привесов в животноводстве, а также использованием методов клеточной биологии и генной инженерии для генетической модификации тех или иных сельскохозяйственных культур, последствия которой для людей, потребляющих такие продукты, наукой до конца еще не изучены.

Количество спортсменов, использующих запрещенные препараты, составляет незначительный процент (по данным экспертов, не более 5 %) количества людей, применяющих такие средства в других сферах человеческой деятельности. Однако никто не применяет санкций к политикам или эстрадным артистам, получающим преимущество перед своими конкурентами в результате применения стимуляторов. Ведется широкая научно-исследовательская работа по выявлению побочных негативных эффектов, к которым может привести излишнее увлечение и неразумное применение различных химических лекарственных препаратов, ДД, в составе которых присутствуют различные фармакологические вещества. Изучается опасность применения продуктов питания, произведенных с использованием современных технологий, основанных на достижениях химии, биологии, генной инженерии. Однако ни в одной из сфер человеческой деятельности, в которой существует проблема применения различ-

ных повышающих работоспособность веществ и методов, нет той истеричной атмосферы, которая сложилась в спорте.

Именно эта атмосфера не позволяет направить борьбу с допингом в спорте в нормальное, цивилизованное русло, в котором воспитательной, общеобразовательной, просветительской, научно-исследовательской деятельности будет отведено ведущее место. В этом случае, несомненно, более взвешенным и умеренным станет само отношение к проблеме допинга в спорте, возникнет возможность для формирования научно обоснованной методологии применения в спорте различных фармакологических веществ и методов стимуляции, проведения четкой и обоснованной границы между разрешенными (в интересах здоровья и эффективной подготовки спортсменов) и запрещенными (нарушающими морально-этические принципы спорта, разрушающими здоровье) веществами и методами, проведения вдумчивой образовательной и воспитательной работы. В этой системе должно быть отведено место и допинг-контролю и санкциям, однако не как основному средству борьбы с допингом, а как механизму управления этой борьбой в цивилизованном русле.

Нагрузки, которые приходится переносить спортсменам в современном спорте, вынуждают врачей и тренеров рекомендовать спортсменам широко применять различные вещества энергетического и пластического действия, стимуляторы деятельности центральной нервной системы, кроветворных органов, обменных процессов и другие средства для оптимизации процессов восстановления и адаптации, профилактики перенапряжений и заболеваний, снижения иммунитета и др. Расширение этого направления спортивной фармакологии, как считают многие специалисты, является важнейшим разделом современной спортивной науки, развитие которого способно во многом нейтрализовать отрицательное действие нагрузок современного спорта, находящихся на грани человеческих возможностей. Однако грань между естественной фармакологией спорта, помогающей эффективной адаптации и не наносящей вреда здоровью, и незаконной, расшатывающей идеалы спорта и подрывающей здоровье спортсмена, с каждым годом определить становится все труднее.

В лабораториях различных стран мира очень активно ведется работа по поиску новых веществ, выявлению оптимальной системы применения уже известных препаратов для повышения эффективности тренировочной и соревновательной дея-



тельности. В частности, в отношении спортсменов Китая, которые в последние годы находятся под пристальным контролем Медицинской комиссии МОК, основное внимание уделяется вопросу, применяют ли спортсмены запрещенные препараты. Одновременно вне поля зрения остается опыт использования в китайском спорте многочисленных стимулирующих средств растительного и животного происхождения, накопленный китайской медициной с ее древней историей, богатыми традициями и возможностями. По нашим наблюдениям, это направление в китайском спорте развивается значительно более интенсивно, чем применение хорошо известных препаратов.

Современный спорт характеризуется огромными тренировочными и соревновательными нагрузками, крайней перегруженностью спортивного календаря. Перенесение этих нагрузок, участие в большом количестве спортивных соревнований практически в течение всего года невозможно без стимуляции восстановительных и адаптационных реакций наиболее эффективными средствами. На эту проблему обращал внимание председатель Медицинской комиссии МОК А. де Мерод еще в 1989 г., выступая на совместном заседании Исполкома МОК и Ассоциации международных федераций по летним видам спорта: "Чтобы избавиться от явления, нужно искать его причины. Иначе те же самые причины будут приводить к прежним результатам. Перегруженный календарь соревнований требует от спортсменов повышения их нормальных возможностей. Все это приводит к тому, что, с одной стороны, их подвергают контролю, а с другой — подобные нагрузки могут выполняться только с помощью незаконных средств".

С тех пор прошло много лет. Спортивный календарь не только не сократился, но и существенно расширился в основном за счет коммерческих соревнований с большим призовым фондом. Естественно, что находиться в условиях современного спорта без применения стимулирующих веществ спортсмены не могут. Однако деятельность МОК в деле борьбы с допингом никак не связана с реалиями современного спорта, не предусматривает в качестве одного из направлений борьбы с допингом ограничение безудержной эксплуатации физиологических возможностей спортсмена, predetermined политикой спортивных федераций и других организаторов соревнований, а лишь ограничивает спортсменов в возможностях повысить за счет применения фармакологических средств качество подготовки, обеспечить профилактику заболеваний и травм.

Именно поэтому нашла широкую поддержку позиция в отношении борьбы с допингом, занятая ранее Х. А. Самаранчем. Для подтверждения достаточно процитировать высказывания видных специалистов велосипедного спорта — вида, который в последние годы стал предметом активной деятельности антидопинговых служб. В частности, руководитель известной профессиональной команды велосипедистов "Банесто" Эйсебио Унсуе отметил: "Я крайне благодарен руководителю олимпийского движения за то, что он изложил свою позицию по вопросам допинга именно сейчас, когда поиски гонщиков, потребляющих запрещенные препараты, стали смахивать на средневековую охоту на ведьм. Все критики президента прекрасно знают, что проблема допинга отнюдь не однозначна и что организму спортсменов, которые работают в экстремальных условиях, подчас просто необходимы те самые запрещенные препараты". Его поддержал не менее авторитетный в велосипедном спорте специалист, директор одного из спортивных клубов Маноло Сайс: "Хватит лицемерить. Самаранч стал первым человеком в МОК, который нашел в себе мужество взглянуть на проблему допинга без ханжества. Думаю, что он наконец-то смог найти путь, по которому и должен идти далее профессиональный спорт".

Эти взгляды разделяют и президенты наиболее авторитетных международных спортивных федераций в частности, FIFA и UCI, многие видные представители политических и деловых кругов, спортивной и медицинской науки. К сожалению, антидопинговые службы стараются уйти от серьезного анализа проблемы и все делают для того, чтобы сохранить сложившуюся практику антидопинговой деятельности.

### **РОЛЬ ВСЕМИРНОГО АНТИДОПИНГОВОГО АГЕНТСТВА В КОНТРОЛЕ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОПИНГА В СПОРТЕ**

Не вызывает сомнений тот факт, что внедрение широкомасштабного допинг-контроля стало важнейшим шагом в борьбе не только за этические ценности спорта, но и средством сохранения жизни и здоровья атлетов. Допинг-контроль является высокоточным целевым комплексом процедур, необходимых для получения как аналитических данных, так и окончательного заключения. Он позволяет выявлять широкий спектр



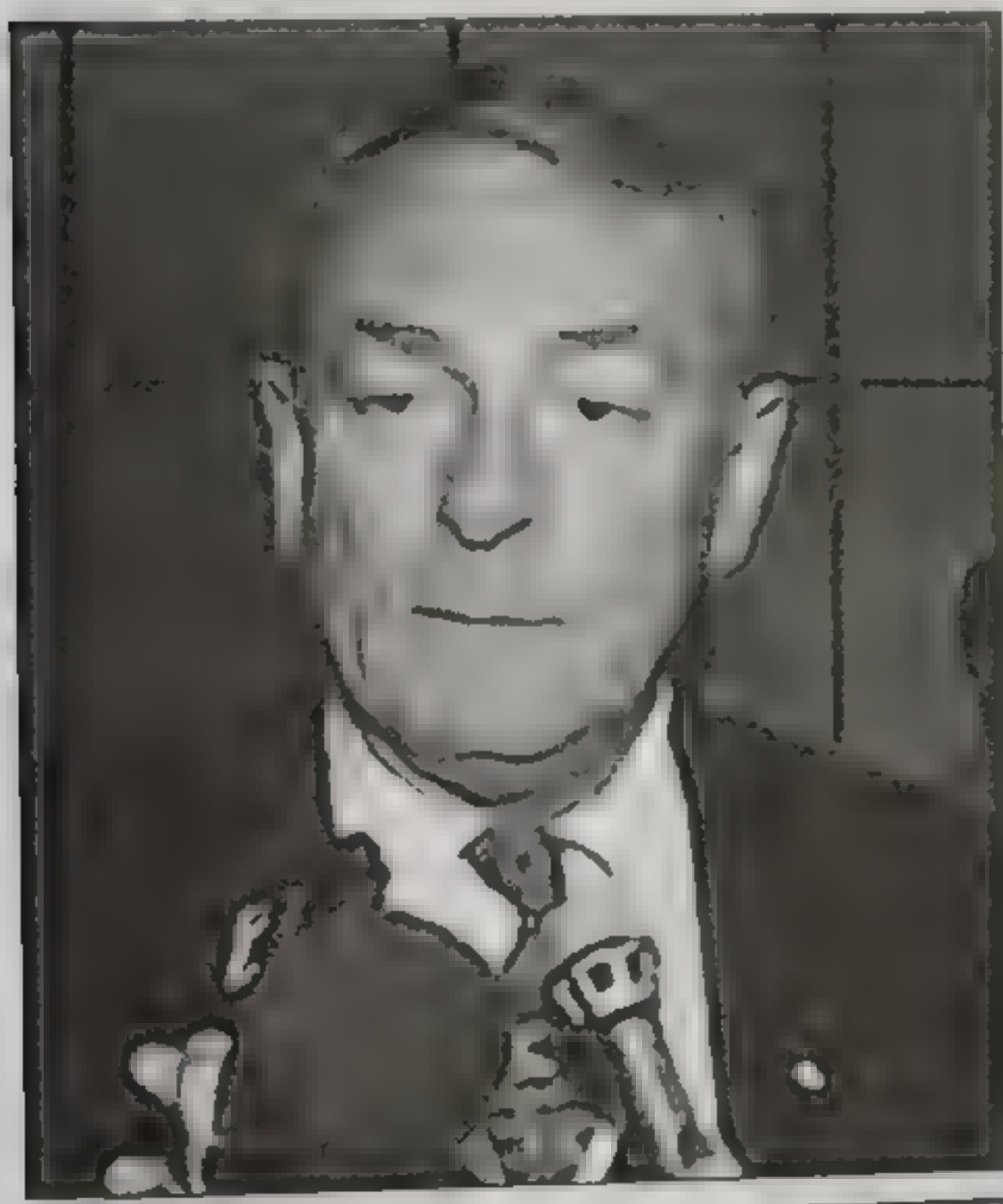
запрещенных допинг-субстанций; обеспечивает высокоселективное детектирование многих допинг-соединений, которые на протяжении длительного периода времени вводились в организм перед соревнованиями и которые обнаруживаются в моче у спортсменов в крайне низких ( $\text{мкг}\cdot\text{л}^{-1}$ ,  $\text{пг}\cdot\text{л}^{-1}$ ,  $\text{нг}\cdot\text{л}^{-1}$ ) концентрациях.

В середине XX в. МОК объявил допингу войну вследствие участившихся случаев смерти спортсменов прямо на соревнованиях. Первый случай был зафиксирован в 1960 г., когда из-за применения амфетаминов умерли велосипедисты Кнут Йенсен и Дик Ховард. Последней каплей оказалась смерть английского велосипедиста Томми Симпсона — он умер во время гонки “Тур де Франс” 1967 г. В 1959 г. по инициативе Национальной ассоциации физического воспитания во Франции была учреждена первая комиссия по допинговому контролю. В 1962 г. на сессии МОК в Москве принята резолюция, призывающая Национальные олимпийские комитеты и международные спортивные федерации бороться с употреблением допинга в спорте. Именно в 1960-е годы большинство европейских стран начали вести активную борьбу с допингом. В 1968 г. на X зимних Олимпийских Играх в Гренобле и Играх XIX Олимпиады в Мехико уже работала пусть пока несовершенная, но система спешно налаженного допинг-контроля.

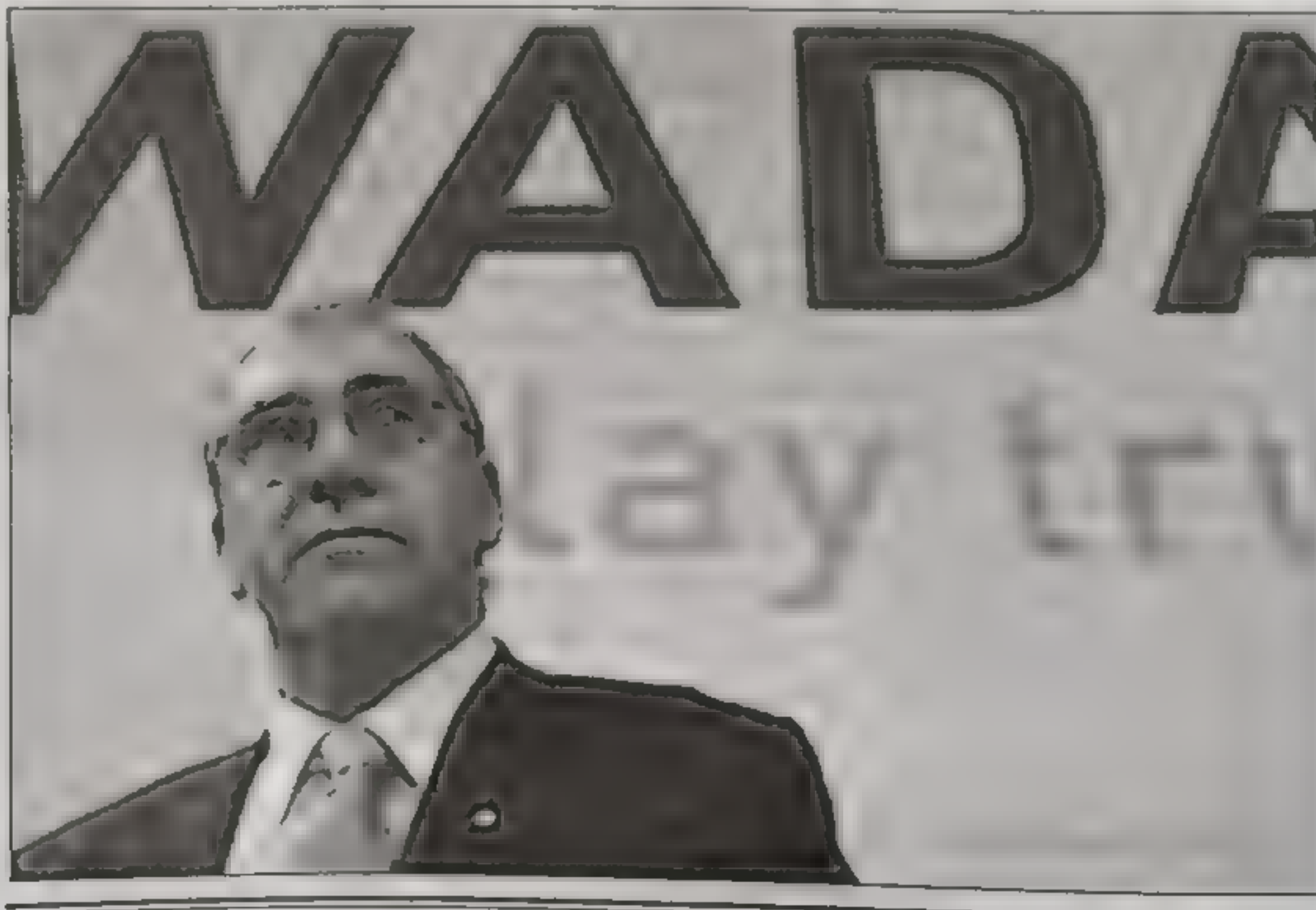
В феврале 1999 г. в Лозанне (Швейцария) МОК, обеспокоенный проблемой распространения допинга в спорте и отсутствием реальных ре-

зультатов ее решения, провел Всемирную конференцию по допингу в спорте, на которой был остро поставлен вопрос о необходимости кардинального совершенствования работы по всем направлениям борьбы с применением допинга в спорте, и принял Антидопинговую декларацию. Прежде всего, речь шла о разработке единых стандартов тестирования спортсменов и перечня запрещенных средств; координации усилий различных спортивных организаций, международных структур, правительственных организаций, общественности; образовательной и научно-исследовательской деятельности; и, наконец, о юридических аспектах проблемы применения допинга и соответствующего наказания спортсменов.

По инициативе Медицинской комиссии МОК, возглавляемой с конца 1960-х годов до 2001 г. принцем Александром де Меродом, для осуществления этой работы было признано целесообразным создать независимое от МОК Всемирное антидопинговое агентство (WADA). Нельзя не отметить и огромную роль в процессе создания WADA инициатив профессора Манфреда Дони-ке, основателя и директора Института биохимии спорта в Кельне, который являлся секретарем Подкомиссии по допингу при Медицинской комиссии МОК. Эти инициативы были поддержаны тогдашним главой МОК Х. А. Самаранчем, и такое агентство и было учреждено 10 ноября 1999 г. как частная независимая организация на основе равноправного представительства олимпийского движения и общественных организаций. В 2001 г.



Первый Президент WADA  
Ричард Паунд



Президент WADA с 2008 г.  
Джон Фейхи



WADA проголосовало за размещение своей штаб-квартиры в Монреале (Канада). Кроме Монреаля, на это звание претендовали Вена и Лозанна, а также Стокгольм и Бонн. Первым президентом WADA был назначен Ричард Паунд, который бесменно оставался на этом посту до конца 2007 г. С 1 января 2008 г. к обязанностям президента WADA приступил Джон Фейхи, бывший министр финансов Австралии.

Ричард Паунд энергично взялся за организацию учредительной конференции с целью создания работоспособной организации уже к 2000 г. — началу Игр XXVII Олимпиады в Сиднее. В своей книге «Олимпийское движение изнутри» Р. Паунд отметил, что причиной создания WADA явилось то, что каждая спортивная федерация имела свой список запрещенных препаратов и собственные правила дисквалификации (Pound, 2004). Например, ситуация с допингом в США в девяностые годы XX в., по мнению Р. Паунда, была совершенно неприемлемой. Профессиональные лиги или федерации самых финансово успешных видов спорта: хоккея, баскетбола, бейсбола, гольфа и американского футбола — не признавали факта наличия проблемы допинга и практически не проводили допинг-контроля, хотя представители первых трех из вышеперечисленных участвовали в Олимпиадах! Кроме того, МОК долго не знал, как разрешить проблемы с правосудием и в Европе, поскольку суды отменяли дисквалификацию спортсменов, имевших проблемы с допингом при проведении внесоревновательного контроля. Только в 1996 г. в рамках Европейского Союза удалось договориться, что такие вопросы будут в компетенции независимого (т. е. независимого от МОК и спортивных федераций) Арбитражного суда в Лозанне. В законодательных нормах WADA действует строгий принцип коллективной ответственности, когда из-за одного нарушителя могут «дисквалифицировать» и снять с соревнований целую страну, как это чуть не случилось во время Игр XXVIII Олимпиады в Афинах с венгерской сборной командой из-за метателя молота, который пытался уклониться от повторного теста на допинг. За отказ спортсмена от прохождения допинг-контроля автоматически предусмотрены два года дисквалификации с конфискацией уже завоеванной медали.

Деятельность WADA регламентируется принятой в начале 1999 г. «Декларацией о допинге в спорте». Работа WADA строится на коммерческой основе, т. е. различные страны, в том числе, и участницы олимпийского движения, должны пла-

тить определенные взносы в бюджет этой организации. Кроме того, \$ 20 млн агентству ежегодно выделяет МОК.

Из годового объема своих средств, составлявшего в 2008 г. около \$ 26—27 млн, WADA использовало 7—8 млн на научные разработки, в частности, в области предотвращения угрозы генного допинга, исследование рекомбинантных генов и пептидных стимуляторов. Остальное идет на разработку Всемирного антидопингового кодекса, Международной антидопинговой конвенции, правил проведения антидопингового контроля, информационных и методических материалов, аккредитацию национальных антидопинговых центров и лабораторий.

Сегодня в мире аккредитованы МОК и работают свыше 30 антидопинговых лабораторий. Ежегодно ими тестируются около 120 тыс. спортсменов (например, в государственном Антидопинговом центре Федерального агентства по физической культуре и спорту, ведущем химико-аналитическом спортивном центре России, ежегодно тестируются 1700 спортсменов). В марте 2008 г. в Москве начала свою работу вторая аккредитованная антидопинговая структура России — региональная антидопинговая лаборатория на базе СК «Лужники».

При этом количество положительных проб на допинг от общего количества проведенных тестов довольно значительно — около 1,9 %, в то время как в начале 1990-х годов их было вдвое меньше — 0,92—0,95 %. В частности, в 2001 г. лаборатории провели в Лос-Анджелесе 27 436 обследований, в Кельне — 10 634, в Сиднее — 7433, в Сеуле — 623, Москве — 997 обследований. Естественно, что антидопинговые лаборатории, аккредитованные и финансируемые МОК, основное внимание должны уделять видам спорта, включенным в программы Олимпийских игр. Несмотря на ужесточение мер по проведению допинг-контроля, директор WADA Р. Паунд не выступал за принятие чрезмерно жестких мер наказания атлетов, в частности он был против пожизненной дисквалификации.

В качестве важных направлений деятельности WADA, определенных ее уставом, в самом начале его работы были выделены следующие:

- развитие и координация на международном уровне борьбы против допинга в спорте во всех формах, включая его применение во время соревнований и между соревнованиями, в рамках сотрудничества с межправительственными организациями, правительствами, общественными



организациями и другими общественными и частными органами, борющимися против допинга в спорте;

- укрепление на международном уровне этических принципов спорта без допинга и помощь в защите здоровья спортсменов;

- формирование и модификация для всех заинтересованных общественных и частных органов, включая МОК, МСФ и НОК, списка препаратов и методов, запрещенных к применению в спорте;

- поощрение, поддержка, координация сотрудничества с заинтересованными общественными и частными органами, в особенности с МОК, МСФ и НОК, в деле организации тестирования, проводимого в межсоревновательный период без уведомления;

- развитие, гармонизация и унификация научных и технических стандартов по забору проб, процедурам и оборудованию, включая размещение лабораторий;

- содействие упрочению согласованных правил, дисциплинарных процедур, санкций и других средств борьбы с допингом в спорте;

- создание и развитие программ антидопингового образования и профилактических программ на международном уровне с целью упрочения практики спорта без допинга в соответствии с этическими принципами;

- поощрение и координация исследований в борьбе против допинга в спорте.

С первых дней своего существования WADA развернуло особенно активную работу в следующих направлениях:

- разработка соглашений с МСФ по олимпийским видам спорта по вопросам проведения проб во время соревнований и неожиданных проб во время процесса подготовки;

- расширение практической деятельности по тестированию спортсменов и ужесточению санкций, увеличению списка запрещенных веществ и методов, опираясь на возможности аккредитованных МОК антидопинговых лабораторий;

- формирование собственной независимой политики антидопинговой деятельности и обеспечение ее поддержки со стороны МОК, НОК, международных спортивных федераций, правительств стран, международных организаций (ООН, Совет Европы, ЮНЕСКО и др.).

Однако основным направлением деятельности WADA на первоначальном этапе было, помимо получения обязательных взносов со всех стран, введение Антидопингового кодекса, обязательно-

го и универсального для всех стран, федераций и ситуаций. За короткий период своей деятельности WADA удалось добиться многого. Во-первых, привлечь серьезное внимание мировой общественности и средств массовой информации к проблеме применения допинга в спорте и начать сотрудничать в этой сфере со структурами ООН, Совета Европы, ЮНЕСКО и др. Во-вторых, существенно повысить роль самого Агентства и при поддержке руководства МОК превратить его в структуру, стоящую в плане антидопинговой деятельности не только над НОК, большинством МСФ, но и, в определенной степени, над МОК, отдельными положениями национальных законодательств различных стран. В-третьих, активно продвинуть собственную независимую политику антидопинговой деятельности и, в основном, обеспечить ее поддержку со стороны МОК, НОК, МСФ, правительств стран и ряда международных организаций. В-четвертых, резко интенсифицировать практическую деятельность, которая свелась главным образом к расширению Списка запрещенных веществ и методов, увеличению объемов тестирования, прежде всего, во время тренировочного процесса, и ужесточению санкций за применение допинга. И, наконец, в-пятых, разработать, обсудить и принять в 2003 г. на Всемирной конференции по допингу в спорте Антидопинговый кодекс, который со следующего, 2004 г., должен был предопределять деятельность всей антидопинговой системы.

Президент МОК Жак Рогге на этой конференции, посвященной ужесточению мер по борьбе с допингом, высказался за применение серьезных санкций в отношении тех стран, спортивных союзов и федераций, которые не примут в дальнейшем Антидопинговый кодекс, особо отметив, что спортивные союзы и федерации в этом случае могут быть лишены права на участие в Олимпийских играх, а страны — права на проведение у себя столь представительных соревнований. Президент МОК тогда же выразил надежду, что Антидопинговый кодекс может быть принят уже к Играм XXVIII Олимпиады в Афинах и подчеркнул, что МОК поддержит усилия WADA по искоренению этой "чумы XXI века в спорте" причем не только в профессиональном спорте, но и в любительском.

В 2003 г. в Копенгагене на Всемирной конференции по борьбе с допингом, посвященной окончательной выработке данного документа, Антидопинговый кодекс, который подписали все страны, в том числе Россия и Украина, был вве-



ден в действие. Всемирный антидопинговый кодекс был поддержан МСФ, МОК и национальными олимпийскими комитетами, Международным паралимпийским комитетом и другими спортивными организациями.

Окончательное решение о принятии Кодекса было утверждено на Всемирном антидопинговом конгрессе в Копенгагене, который состоялся в марте 2003 г. Одним из аспектов принятия Кодекса была разработка норм исключения из перечня запрещенных веществ и методов тех препаратов, которые необходимы спортсмену с терапевтической целью (Therapeutic Use Exemptions — TUE), например, при наличии бронхиальной астмы физического усилия. Кодекс разрешил спортсменам и их врачам просить разрешения на терапевтическое применение препаратов в виде исключения, т. е. разрешения использовать в терапевтических целях вещества или методы, включенные в Перечень запрещенных веществ и методов, или применять методы, применение которых без такого разрешения запрещено.

Результатом внедрения Антидопингового кодекса стало снижение количества ведущих спортсменов мира, употребляющих запрещенные препараты. Так, за время Игр XXVIII Олимпиады в Афинах на употреблении препаратов попались всего 24 спортсмена, что дало основания Р. Паунду считать, что МОК очень доходчиво объяснил, что допинг на Олимпийских играх недопустим.

С 1 января 2004 г. WADA занимается аккредитацией антидопинговых лабораторий по всему миру, подготовкой и публикацией Списка запрещенных веществ и методов. Нужно отметить, что если Медицинская комиссия МОК, предшественница WADA в движении по борьбе с допингом, шла от методики определения запрещенных средств, и в список попадали только те, которые можно было обнаружить с помощью имеющейся в лабораториях аппаратуры, то WADA пошло по иному пути. Оно объявляло запрещенным тот или иной препарат, группу препаратов или метод, которые, по мнению Агентства, могли нанести вред здоровью спортсмена.

В 2005 г. с целью сближения направлений деятельности WADA и реальных условий подготовки спортсменов на заседании Исполнительного комитета Агентства в Монреале было принято решение о создании рабочего комитета спортсменов в составе WADA, который возглавил глава Федерального агентства по физической культуре и спорту России Вячеслав Фетисов, а Ричард Паунд был переизбран на новый президентский срок.

В свете этих событий в парижской штаб-квартире ЮНЕСКО, в соответствии с достигнутыми в 2004 г. соглашениями на встрече министров спорта 103 стран мира, в январе 2005 г. прошла Первая межправительственная встреча по подготовке международной антидопинговой конвенции, в которой приняли участие представители 190 государств мира. Результатом этого заседания стал документ, призванный впервые в истории установить единые универсальные нормы в отношении употребления допинговых препаратов спортсменами разных стран. На этой встрече в ЮНЕСКО присутствовали президент МОК Жак Рогге, специальный советник генерального секретаря ООН по вопросам спорта, бывший президент Швейцарской Конфедерации Адольф Оги и генеральный директор WADA Дэвид Хаумен.

Новые подходы в деятельности WADA были озвучены на Международном симпозиуме "Эффективность антидопинговой борьбы", организованном Международной федерацией легкой атлетики (IAAF), прошедшем в Лозанне с 30 сентября по 2 октября 2006 г. С октября 2006 г. WADA ввела систему тотального отслеживания местонахождения спортсменов по всем странам и видам спорта — ADAMS (Anti-Doping Administration and Management System), которая и позволяет контролировать все сборы и перемещения спортсмена с целью оптимизации схемы соревновательного и внесоревновательного контроля.

Продолжением внедрения мер по борьбе с допингом на межгосударственном уровне стала состоявшаяся в начале 2007 г. в Париже Конференция сторон Международной ICP конвенции о борьбе с допингом в спорте. От лица WADA на Конференции присутствовал заместитель председателя Агентства Вячеслав Фетисов. В ходе работы конференции Генеральный директор ЮНЕСКО Коитиро Мацуура с удовлетворением отметил вступление в силу Конвенции в рекордные сроки и подчеркнул стремление государств-участников конкретизировать цели, связанные с искоренением допинга в интересах молодежи всего мира. Присутствовавшие на церемонии открытия Конференции почетные гости высказались в поддержку усилий государств-участников в этом направлении и отдали должное оперативности ЮНЕСКО, которую она проявила в деле обеспечения вступления Конвенции в силу. В выступлениях государств-участников, которые подчеркнули роль ЮНЕСКО в деле привлечения внимания к связанным с допингом опасностям, акцент был сделан на значении образования в деле борьбы



с допингом в спорте. Была также подчеркнута необходимость приверженности правительств и спортивных движений здоровой спортивной практике, основанной на этических ценностях. В подтверждение этому некоторые государства-участники заявили о добровольных финансовых взносах в Фонд для искоренения допинга в спорте. Особо подчеркивалось, что существует настоятельная необходимость содействия разработке с участием правительств и спортивного движения программ по предотвращению применения допинга и привлечению внимания к этой проблеме юношества и молодежи. На Конференции было отмечено, что организационные мероприятия и научные исследования являются важными направлениями в деятельности, связанной с борьбой с допингом в спорте. Государства-участники также указали на необходимость укрепления международного сотрудничества в борьбе с допингом и высказались за создание условий, способствующих объединению усилий всего международного сообщества, для обеспечения успеха в этой области. Генеральный директор WADA Дэвид Хоуман представил основные направления деятельности WADA в деле применения Всемирного антидопингового кодекса и реализации его на уровне государств.

Следующим очень важным этапом в борьбе с применением допинга в спорте стала III Всемирная антидопинговая конференция, состоявшаяся в Мадриде 15 ноября 2007 г. На открытии Конференции президент МОК Жак Рогге определил борьбу с допингом как задачу первостепенной важности и отметил, что уже 40 лет МОК является лидером в борьбе с допингом в спорте. Ведь именно МОК в 1967 г. создал Медицинскую комиссию, разработал первый список запрещенных препаратов и методы их выявления. Более того, признаны заслуги МОК и в сфере создания WADA. В ходе работы Конференции была завершена процедура внесения изменений во Всемирный антидопинговый кодекс, принятый в 2003 г. Жак Рогге также подтвердил решимость МОК придерживаться политики абсолютной нетерпимости в вопросах применения допинга и отметил, что ужесточение выбранного курса будет осуществляться в рамках реализации обширной программы тестирования на каждых Олимпийских играх. Было подчеркнуто, что меры, направленные на усиление "политики абсолютной нетерпимости", будут включать в себя отстранение от участия в следующих Олимпийских играх спортсменов, которые были дисквалифицированы более чем на

6 мес, введение автоматической дисквалификации в случае положительных результатов пробы А, будут установлены более жесткие финансовые санкции по отношению к НОК и к спортсменам, а также принята более строгая трактовка TUE. Более того, президент МОК призвал представителей властных структур разных стран взять на себя ответственность и подписать Конвенцию ЮНЕСКО, подчеркнув, что только согласованные действия представителей власти и олимпийского движения позволят WADA приобрести реальный авторитет. На этой же Конференции вместо многолетнего бессменного президента WADA Ричарда Паунда новым руководителем этой структуры был утвержден 62-летний австралиец Джон Фейхи. Новый президент WADA Д. Фейхи заверил, что в Пекине будут приняты беспрецедентные меры по борьбе с запрещенными препаратами с использованием новых совершенных методов выявления допинга.

Следует отметить, что WADA с 1 января 2008 г. вводит в Список запрещенных препаратов ряд изменений и уточнений, которые направлены на дальнейшее усиление контроля за распространением допинга в спорте. Список запрещенных веществ и методов, включающий 11 групп допинговых препаратов и перечень запрещенных манипуляций и методов, пересматривается каждый год и является одним из важнейших документов из списка международных стандартов, регламентирующих весь процесс борьбы с распространением допинга в спорте.

В Монреале, в штаб-квартире WADA, 5 апреля состоялось первое в 2008 г. заседание Комиссии спортсменов WADA, проходившее на этот раз в обновленном составе. Новыми членами Комиссии, которую возглавляет глава Федерального агентства по физической культуре и спорту, член Совета учредителей WADA Вячеслав Фетисов, стали шведская сноубордистка Сара Фишер, испанский велосипедист Давид Миллар и участница многих международных стартов по академической гребле Майке Эверс из Германии. Обсуждались вопросы разработки и введения Паспорта атлета с параметрами, разрабатываемыми WADA, была представлена текущая информация относительно функционирования системы ADAMS, возобновилась дискуссия, касающаяся политики WADA в отношении отдельных профессиональных лиг и союзов.

На пресс-конференции 20 ноября 2007 г. глава антидопинговой службы Росспорта Александр Деревоедов объявил, что в 2008 г. будет



создано национальное антидопинговое агентство (RusADA, или РАДА). Оно начало свою работу в апреле 2008 г. В России главными вопросами антидопингового контроля на заключительном этапе подготовки к Олимпийским Играм являются продолжающийся прием некоторыми недобросовестными спортсменами запрещенных препаратов, в том числе андрогенных анаболических стероидов, несмотря на информацию о возможных последствиях использования этих веществ и высокой вероятности быть уличенными в приеме допинга. Другой предмет озабоченности руководства Российского антидопингового агентства — трудноуловимые допинги, включая ряд генно-инженерных препаратов и методов. В решении проблемы контроля этого вида допинга может помочь система антидопинговой паспортизации. В ряде видов спорта у каждого спортсмена вскоре появится свой “паспорт”, где будут указаны важнейшие показатели. Без этого документа спортсмен не будет допущен к старту. Руководство РАДА считает необходимым увеличение количества антидопинговых тестов. Во всем мире, особенно в ведущих спортивных державах, антидопинговые службы увеличивают объемы контроля спортсменов. Это позволяет, во-первых, проводить тотальный антидопинговый контроль в наиболее “допингоопасных” видах спорта, во-вторых, эффективно осуществлять режим внезапного контроля и, в-третьих, проводить упомянутую выше паспортизацию. Для решения этого вопроса в России имеются необходимые предпосылки: Антидопинговый центр Федерального агентства по физической культуре и спорту, ведущий химико-аналитический центр России, получил от WADA Свидетельство о полной аккредитации на 2008 г.

В рамках этой кампании и другие федерации ужесточили свои требования к спортсменам. Так, в июне 2007 г. Исполнительный комитет УЕФА решил сделать обязательными анализы крови для игроков во время всех матчей финальной стадии ЕВРО-2008 в Австрии и Швейцарии. Представителей всех 16 сборных, вышедших в финал в решающую часть, также ждут внутривенные пробы. Руководящий орган европейского футбола назвал это решение “очередным шагом по усилению борьбы с допингом”. Президент УЕФА Мишель Platini отметил, что исключительно важно следить за тем, чтобы “бич допинга не осквернял мир футбола”.

Очень важным аспектом проблемы применения допинга является использование запрещенных препаратов юными спортсменами, чей ор-

ганизм особенно уязвим к действию, например, анаболических стероидов, психомоторных стимуляторов и др. Например, во Франции с молодыми футболистами регулярно проводят профилактические беседы об опасностях применения запрещенных препаратов, в частности легких наркотиков. В финальных стадиях юношеских турниров для каждой команды организуют часовые лекции, где игрокам рекомендуют следить за здоровьем и избегать ошибок, которые могут повредить их карьере. В Украине и России эта проблема также имеет колоссальное значение, поскольку, по данным разных авторов, от 15 до 35 % начинающих спортсменов и лиц молодого возраста, просто поддерживающих свою физическую форму, проживающих в разных регионах, регулярно употребляют анаболические стероиды. Открывшаяся 1 марта 2008 г. в Москве региональная антидопинговая лаборатория будет, по словам директора “Центра спортивных технологий Москомспорта” Давида Чичуа, большое внимание уделять контролю за детско-юношеским спортом. Это имеет особое значение в свете того, что вскоре (впервые — в 2010 г. в Сингапуре) будут проводиться юношеские Олимпийские игры. Кроме того, для молодежи будет создана специальная антидопинговая программа “Чистый спорт”, в рамках которой планируется проводить много образовательных мероприятий. В эту систему “будет входить выпуск специальных брошюр, работа горячей телефонной линии, по которой всегда можно получить ответы на интересующие вопросы... по связанной с допингом информации” (Москва, 26 марта, РИА “Новости”).

Для усиления борьбы с допингом на спортивных состязаниях любого ранга, особенно на Олимпийских играх, во многих странах и федерациях были утверждены антидопинговые Обязательства спортсменов, тренеров и медиков. Например, Всероссийская федерация легкой атлетики подписала такие Обязательства в январе 2008 г. Таким образом, решения WADA реализуются на уровне сборных команд различных стран и различных спортивных федераций.

Следует помнить, что функции антидопинговой системы связаны именно с контролем над применением допинга. Всемирное антидопинговое агентство ежегодно обновляет список веществ, которые ее эксперты считают допингами. Сейчас в Список запрещенных веществ и методов входит с десятков методов и около 300 из примерно 15 тыс. применяемых в медицине веществ — как отнесенных к собственно допингам, так и предназна-



ченных для фальсификации результатов допинг-контроля. При оценке результатов тестирования на наличие допинга необходимо учитывать множество факторов и их сочетаний, которые в значительной степени могут определять результат тестирования. Это, например, изменения в составе крови, наблюдающиеся в результате применения современных нагрузок и эффективных методов тренировки, воздействие которых может быть активизировано за счет искусственной и естественной гипоксии, других разрешенных к использованию натуральных и синтетических веществ и методов. Велико здесь и влияние генетических факторов, связанных с предрасположенностью мышечной ткани и системы крови спортсменов к аэробной работе, повышения адаптационных возможностей соответствующих функциональных систем организма спортсмена. К настоящему моменту известны по меньшей мере 29 генов, определяющих успех в спорте, что указывает на полигенный характер наследования физических и психических качеств. Каждый из этих генов может иметь различную структуру (полиморфизм) в виде вставок (выпадения) частей гена или в виде замен одних нуклеотидов (единицы структуры ДНК) на другие. Структурные особенности генов могут сказаться на их функциональности, что определяет индивидуальные различия между людьми: у одних определен ген либо не работает, либо работает сверх уровня популяционной нормы и т. д. В отличие от обычного допинга, который определяется при помощи анализа крови и мочи, проведение тестов по поводу генетической модификации на порядок сложнее, поскольку искусственно введенные в организм гены практически неотличимы от естественных. Хотя технология таких анализов может быть разработана, их проведение еще слишком сложно как для спортсменов, так и для антидопинговых служб.

Генетическая модификация станет серьезной проблемой, поскольку, с одной стороны, ее применение и распространение противоречит принципам спортивной этики, а с другой — осуществлять тесты, чтобы определить, проводилась ли модификация генов или нет, будет очень трудно. К сожалению, перечень генов, используемых для модификации функциональных свойств атлетов, растет. Кроме известного репогена (стимулирующего выработку собственного эритропоэтина), разработаны инъекции гена инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), усиливающего рост мышечной массы, и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующего улучшению

транспорта кислорода. Еще одно возможное направление использования генного допинга в будущем — угнетение активности гена, отвечающего за синтез белка миостатина. В норме миостатин тормозит рост мышц, начиная с эмбриональной стадии развития. У спортсменов он препятствует чрезмерному росту и делению мышечных клеток, но и приводит к частичной атрофии мышц после прекращения усиленных нагрузок. К методам генного допинга может быть отнесено и использование факторов транскрипции, например, для генов, экспрессирующих гормоны в организме спортсмена, в частности стероидные.

В настоящее время WADA и МОК рассматривают генную модификацию как новую форму допинга. С учетом опасности модификации генетического материала для здоровья спортсменов WADA, начиная с 2002 г., выделяет на разработку методов выявления генного допинга около 1 млн долларов в год.

В последние годы WADA многое делает для научного обоснования новых методов обнаружения запрещенных препаратов, совершенствования существующих. Выделение средств на исследования всегда было одним из приоритетов Агентства. Например, с 2001 по 2003 г. WADA выделило более 6 млн долларов на исследовательские проекты. Затем вложило значительные средства в разработку методики обнаружения применения искусственных гормонов роста, в результате чего были получены первые обнадеживающие результаты, хотя ранее эти исследования безрезультатно проводились в течение почти 10 лет.

Хотя потенциально возможности нарушить антидопинговые правила существуют во многих областях исследований, комитет WADA по здоровью, медицине и исследованиям в последние годы сосредоточил свои усилия на пяти основных областях использования допинга:

- средства, усиливающие насыщение крови кислородом (ЭПО, носители кислорода на основе гемоглобина, трансфузии и др.);
- экзогенные и эндогенные анаболические стероиды;
- факторы, регулирующие и повышающие рост (т. е. человеческие гормоны роста);
- генные технологии и улучшение результатов;
- разные проекты, связанные со списком запрещенных веществ.

Не отрицая неотложной необходимости заниматься именно такими аспектами применения допинга в спорте, многие специалисты в области спорта высших достижений полагают, что привле-



чение ведущих научных центров, разрабатывающих эргогенные средства и методы, позволило бы WADA кардинально укрепить методологическую базу своей деятельности, отделить вредное и категорически запрещенное для спортсмена от рационального и полезного и, в конечном итоге, повысить эффективность борьбы с распространением допинга под эгидой МОК. Кроме того, существенным фактором повышения эффективности борьбы с допингом может стать создание дополняющих WADA структур, в том числе и при различных международных федерациях, с обязательной сертификацией таких антидопинговых структур МОК и последующими договорными взаимоотношениями между ними и федерациями. Создание таких структур, конкуренция между ними позволили бы реализовать различные подходы к проблеме допинга и, в конечном счете, сформировать взвешенную, научно обоснованную систему, работающую в интересах спортсмена и спорта в целом.

## ПОСЛЕДНЯЯ РЕДАКЦИЯ ВСЕМИРНОГО АНТИДОПИНГОВОГО КОДЕКСА-2009

Слишком явное несовершенство принятого в 2003 г. Всемирного антидопингового кодекса, очевидное для всех незаангажированных участников спортивного движения, стало причиной его "косметического" редактирования, вследствие чего в 2009 г. увидела свет новая редакция этого важнейшего документа. Сравнение двух вариантов Всемирного антидопингового кодекса (2003 и 2009 гг.) позволяет сделать следующие выводы.

Во-первых, отсутствуют какие-либо принципиальные изменения политики WADA в плане борьбы с применением допинга в спорте. Любые отличия нового варианта Кодекса от старого не носят принципиального характера и касаются лишь тех или иных частностей.

Во-вторых, новый вариант Кодекса отличается от старого большей доработанностью, юридической выверенностью, конкретикой. Поэтому как юридический документ новый, вступивший в действие Всемирный антидопинговый кодекс является гораздо более совершенным юридическим документом, регламентирующим всю ведущуюся сегодня в мире борьбу с применением допинга. Это позволяет говорить о том, что принятие старого Кодекса было, по сути, принятием юридически недоработанного, несовершенного документа, практическое применение которого, как и любого другого несовершенного нормативного документа,

не привело и не могло привести к ожидаемым положительным результатам. Косвенно это подтверждает и сам факт принятия нового документа всего лишь через четыре года с момента вступления в силу старого — если бы Кодекс 2003 г. был эффективным, не было бы необходимости в его изменении за столь короткий промежуток времени.

Проиллюстрируем изложенное выше конкретными примерами. Старый вариант Кодекса содержит 24 статьи, новый — 25, при этом названия первых 24 статей старого и нового вариантов Кодекса идентичны. Статья 25 нового варианта Кодекса называется "Переходные положения" и касается лишь некоторых вопросов вступления в силу нового Кодекса, а не каких-либо принципиально новых вопросов, не нашедших отражения в старом Кодексе.

Определенные изменения — как структурные, так и терминологические — появились практически во всех статьях, за исключением статей 1 и 12. Например, несколько расширена и конкретизирована статья 2, при этом в подпункте 2.5 нового Кодекса использовано юридически более корректное определение понятия "Фальсификация или попытка фальсификации в любой составляющей допинг-контроля", в то время как в подпункте 2.4 старого Кодекса это определение звучало как "Манипулирование или попытка манипулирования любой составляющей допинг-контроля" (что такое фальсификация — вполне понятно, а вот слово "манипулирование" не является юридическим термином и может быть интерпретировано по-разному).

В ряде статей появились новые подпункты. Например: 5.3. — "Возвращение к соревнованиям спортсменов после оставления спорта", 6.5. — "Повторная проверка проб", 7.6. — "Оставление спорта". Также структурирована статья 8 "Право на непредвзятое слушание". Все эти изменения и дополнения конкретизируют и разъясняют положения Кодекса, делают его более удобным для практического применения, исключают в ряде случаев двусмысленное толкование тех или иных положений.

Однако основным отличием старого и нового вариантов Кодекса являются тексты статей 10 и 11, предусматривающих санкции для спортсменов-нарушителей Кодекса в индивидуальных и командных видах спорта соответственно. Следует отметить, что чрезмерная жесткость антидопинговой политики, характерная для старого Кодекса, сохранена и в его новом варианте. Мало того, в Кодекс внесены значительные изменения в сторону ужесточения контроля и мер



наказания. Наказания за применение запрещенных препаратов ужесточены. В новом варианте Кодекса рассматривается возможность недопущения спортсменов, дисквалифицированных в текущем олимпийском цикле более чем на полгода, к участию в Играх. В большинстве случаев срок дисквалификации будет составлять четыре года, но возможна и пожизненная — например, если спортсмен участвует в распространении запрещенных препаратов. Вместе с тем положительный момент нового варианта Кодекса состоит в том, что предусмотрена гораздо большая градация как смягчающих вину спортсменов факторов, так и наоборот, отягощающих ее, что должно вылиться в смягчение или ужесточение санкций в отношении спортсмена-нарушителя (градация санкций за неоднократные нарушения антидопинговых правил спортсменами, специализирующимися в индивидуальных видах спорта, представлена даже в виде достаточно громоздкой таблицы). В зависимости от обстоятельств, срок дисквалификации может снижаться вплоть до ее отмены. Однако не исключено, что эта детализация, иногда чрезмерная, может сыграть и отрицательную роль, поскольку она сама по себе способна внести определенные сложности в интерпретацию положений Кодекса.

Все это свидетельствует о несовершенстве не только старого, но и нового вариантов Кодекса. Косвенным подтверждением тому являются его оценки мировыми спортивными организациями и некоторыми ведущими спортсменами мира. Например, ФИФА и УЕФА поначалу отказались выполнять новые правила WADA, согласно которым спортсмены должны будут регулярно отчитываться о своем местонахождении для прохождения внесоревновательных допинг-тестов. В соответствии с обновленным Кодексом, спортсмен обязан предоставлять в WADA график своего местонахождения на три месяца вперед, обозначив один час в день, когда он будет доступен для сдачи допинг-пробы. Три пропущенных тестирования в течение полутора лет будут означать дисквалификацию на два года. Футбольные власти в своем заявлении сослались на то, что между индивидуальными и командными видами спорта существуют фундаментальные различия. Глава медицинского комитета ФИФА Мишель Д'Хуг назвал ряд пунктов в Кодексе "инквизиционными", отметив, что в футболе менее 0,1 % допинг-тестов дают положительный результат. Президент УЕФА Мишель Platini, в свою очередь, заявил, что его ведомство "полностью против" того, чтобы игроки были доступны для тестирования в течение 365 дней

в году. Platini отметил, что инспекторы WADA не должны беспокоить футболистов во время их отпусков. По утверждению ФИФА и УЕФА, местонахождение футболистов установить очень легко, поскольку шесть дней в неделю они проводят вместе с командой. Как уточняет агентство Reuters, WADA предупредила ФИФА, что в связи с отказом от выполнения антидопинговых правил футбол может быть исключен из числа олимпийских видов спорта.

Однако правило, согласно которому спортсмены должны регулярно сообщать о своем местонахождении, вызвало возмущение у многих спортсменов — представителей индивидуальных видов спорта, в частности, у теннисистов. Например, первая ракетка мира испанец Рафаэль Надаль выступил против нового Кодекса, который вступил в силу 1 января 2009 г. В конце января британская пресса сообщила о группе бельгийских спортсменов, которая обратилась в Верховный суд Бельгии с иском против WADA в связи с правилом "о предоставлении сведений о местонахождении". Подписи под заявлением поставили 65 спортсменов, представляющих волейбол, футбол и велосипедный спорт.

Несомненно, отрицательной оценки заслуживает также и подпункт 25.2 статьи 25 нового варианта Кодекса, предусматривающий в некоторых случаях (четко их не определяя!) возможность обратного действия нового Кодекса, т. е. его применения в тех ситуациях, когда нарушение антидопинговых правил имело место еще до его принятия. Эта статья прямо нарушает один из основных принципов юриспруденции (закон не имеет обратной силы!) и открывает простор для злоупотреблений со стороны облеченных властью и влиянием заинтересованных лиц.

В целом нужно отметить тот факт, что новый вариант Кодекса, хотя и является значительным шагом вперед по сравнению со старым, не лишен основных недостатков своего предшественника, и поэтому тоже не будет способствовать эффективному решению той проблемы, ради которой он, собственно, и создавался.

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАПРЕЩЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Рассматривая проблему допинга в современном спорте, нельзя обойти вниманием один чрезвычайно важный как в медицинском, так и в юридическом и морально-этическом отношении



вопрос. Это проблема применения препаратов, отнесенных WADA к допинговым, с лечебной целью.

Прежде всего, следует иметь в виду, что все вещества, включенные WADA в список запрещенных, можно разделить на две группы.

- вещества, являющиеся в разных странах лекарственными средствами или компонентами лекарственных средств — это большая часть запрещенных веществ;

- вещества, не имеющие юридического статуса медицинских препаратов.

Разумеется, вещества, относящиеся ко второй группе, ни при каких обстоятельствах не могут быть использованы в качестве лекарственных средств не только в спортивной медицине, но и вообще в медицинской практике в любой цивилизованной стране. В качестве примеров можно привести, например, ряд анаболических стероидов, являющихся юридически препаратами ветеринарной медицины (финалжект, финапликс, чекуе дропс) или же дизайнерскими стероидами (печально известный тетрагидрогестрилон), метаболит тестостерона эпитестостерон, синтетический анаболик зеранол (запрещенный даже в животноводстве и поэтому используемый в этой сфере нелегально), целый ряд весьма разных по химической структуре и биологической активности веществ, отнесенных к "стимуляторам" (амфепрамон, амифеназол, амфетаминил, бензфетамин, диметиламфетамин, этиламфетамин, гептаминол, изометептен, левметамфетамин, D-метамфетамин, метилendiоксиамфетамин, метилendiоксиметамфетамин, p-метиламфетамин, парагидроксиамфетамин, пемоллин, туаминогептан и др.), ряд наркотических анальгетиков, исключенных из всех Фармакопей (героин, бета-гидрокси-3-метилфентанил, дезоморфин, эторфин, тиофентанил и др.) и некоторые другие вещества.

Однако же большинство запрещенных веществ следует отнести к первой группе — т. е. к совершенно легальным фармакологическим препаратам, официально используемым в медицине для лечения, профилактики и диагностики заболеваний у человека. Показания к клиническому применению того либо иного препарата четко оговариваются в Инструкции, утвержденной уполномоченным на то органом государства, разрешившего его применение на своей территории. При этом некоторые из препаратов, отнесенные WADA к запрещенным, применяются, согласно утвержденным Инструкциям, в urgentных, т. е. экстренных, ситуациях, по жизненным

показаниям. В качестве примеров можно привести применение наркотических анальгетиков при стойких болях, связанных с травмами или инфарктом миокарда, при неукротимом (представляющим опасность для жизни) кашле, при сильной одышке (сердечная недостаточность), при отеке легких, т. е. в тех случаях, когда ненаркотические анальгетики неэффективны. Препараты глюкокортикоидов широко применяются при острой гормональной недостаточности коры надпочечников, гемолитической анемии, гломерулонефрите, остром панкреатите, гепатите; в связи с противошоковым эффектом глюкокортикоиды назначают для профилактики и лечения шока (посттравматического, операционного, токсического, анафилактического, ожогового, кардиогенного и др.). Среди показаний к применению адренергических средств в клинической практике тоже имеют место неотложные состояния, в частности, острые гипотензии различного происхождения (коллапс, шок, передозировка ганглиоблокаторов, отравления с угнетением сосудодвигательного центра, интоксикации), остановка сердца, гипогликемическая кома, бронхиальная астма, анафилактический шок, аллергический отек и другие аллергические реакции. Что касается  $\beta$ -адреноблокаторов, то они создавались (и сейчас используются) как средства лечения ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), тахикардии, комплексного лечения гипертензии.

Спортсмены, как и все люди, могут нуждаться в лечении, которое требует приема медицинских препаратов. Если вещества, необходимые для лечения, являются допингом, и запрещены в соответствии с антидопинговыми правилами, спортсмену, тем не менее, может быть предоставлено право на их применение. Такая процедура называется "терапевтическое использование" (TUE). На TUE в каждом конкретном случае необходимо получать отдельное разрешение.

Разрешение на TUE может быть получено, если:

- спортсмену грозит серьезное ухудшение состояния здоровья без приема какого-либо запрещенного препарата;
- терапевтическое использование запрещенного препарата не вызовет значительного улучшения результатов на соревнованиях;
- альтернативы применению данного препарата или метода (из числа разрешенных) не существует.

WADA разработало Международный стандарт для терапевтического использования запрещенных субстанций. В соответствии с этим стандартом



все международные федерации и национальные антидопинговые агентства обязаны принимать от спортсмена, нуждающегося в лечении, запрос на терапевтическое использование. В Украине запрос рассматривается соответствующей спортивной федерацией или Комитетом по терапевтическому использованию (КТИ), который состоит из независимых экспертов-медиков.

Порядок подачи запроса на терапевтическое использование следующий.

Спортсмен международного уровня или участник международных соревнований должен подавать запрос на терапевтическое использование в международную федерацию по своему виду спорта. Это можно сделать через украинскую федерацию. Другие спортсмены (не выступающие на международных соревнованиях) должны направлять запрос в КТИ. Спортсменам не следует направлять запрос на терапевтическое использование в более чем одну организацию. Спортсмены не могут направлять запрос напрямую в WADA.

Во время проведения крупных международных соревнований могут вступать в силу специальные протоколы по терапевтическому использованию. Поэтому участники таких соревнований должны выяснить в своей спортивной федерации или КТИ, существуют ли какие-либо изменения в стандартном протоколе на терапевтическое использование во время предстоящих соревнований.

При этом, во время действия разрешения на TUE, КТИ может в любой момент инициировать пересмотр решения о выдаче разрешения.

WADA через Комитет по терапевтическому использованию имеет право проверять любое разрешение на TUE, выданное федерацией или КТИ, и, соответственно, отменить любое решение. Кроме того, спортсмены, которые направляли запрос на TUE в федерацию и получили оттуда отказ, могут направить решение в Комитет по терапевтическому использованию WADA. Если WADA решит, что отказ в разрешении на TUE не соответствовал международному стандарту, Агентство может отменить решение федерации или антидопинговой организации.

Если WADA отклонило решение о выдаче разрешения на TUE, спортсмен или его представители могут подать апелляцию в Международный спортивный арбитраж в Лозанне для вынесения окончательного решения.

Практически процедура подачи запроса на TUE выглядит следующим образом. Спортсмен должен:

- связаться со своей спортивной федерацией (или напрямую с КТИ) и получить форму подачи заявки на TUE.

- направить форму, заполненную врачом, со своей подписью и с приложением необходимых документов в международную федерацию и КТИ.

Необходимо помнить, что запрос на TUE нужно подавать как минимум за 21 день до начала соревнований. К заявке важно приложить данные медицинских обследований, выписку из медицинской карты или истории болезни. Запрос необходимо заполнять печатными буквами. Ранее действовали две формы запросов: сокращенная (для бета-2-адреномиметиков и глюкокортикостероидов) и полная. В соответствии с Международным стандартом по терапевтическому использованию 2009 г. сокращенная форма запросов отменена и при использовании глюкокортикостероидов путем внутрисуставных, околосуставных, внутрисвязочных, эпидуральных и внутривенных инъекций, а также в виде ингаляций необходимо предоставить декларацию об использовании через систему ADAMS. При применении глюкокортикостероидов перорально, ректально, внутривенно или внутримышечно необходимо подать запрос с приложением всей соответствующей документацией, как указано выше. Местно применяемые глюкокортикостероидные препараты (наносимые на кожу, включая ионофорез и фонофорез, а также капли в уши, нос и глаза) не запрещены, и для их применения не требуется оформления декларации на применение. Применение бета-2-адреномиметиков требует наличия разрешения на TUE.

Спортсмен может начать лечение только после получения письменного разрешения от соответствующей организации (за исключением тех случаев, когда требуется срочное медицинское вмешательство при остром состоянии, тогда допускается рассмотрение заявки задним числом). В качестве примеров такого рода urgentных и при этом достаточно типичных для спортсменов состояний можно привести травматический шок или солнечный удар.

Как известно, травмы различной локализации и степени тяжести характерны для различных видов спорта. Тяжелые травмы закономерно сопровождаются развитием травматического шока — тяжелого патологического процесса, развивающегося в ответ на травму и касающегося практически всех систем организма, прежде всего, системы кровообращения. В основе патогенеза шока лежат: гемодинамический фактор (умень-



шение объема циркулирующей крови в результате ее вытекания из сосудистого русла и депонирования), анемический фактор, боль и нарушение целостности костных образований. Профилактика и лечение травматического шока представляет собой весьма сложный комплекс лечебных мероприятий, зависящий в значительной степени от степени шока, но в любом случае предусматривающий экстренное применение местнообезболивающих препаратов, наркотических анальгетиков и препаратов глюкокортикоидов (всех вместе или выборочно в зависимости от конкретной клинической ситуации). Другим типичным для спортивной практики примером ургентного состояния, требующего применения запрещенных препаратов (диуретиков, чаще всего — фуросемида), может служить солнечный удар, сопровождающийся отеком легких; при этом отказ от применения диуретиков зачастую создает угрозу для жизни пациента.

Если в процессе оказания срочной медицинской помощи была применена запрещенная субстанция, то ситуация рассматривается следующим образом. Международный стандарт по терапевтическому использованию допускает использование запрещенных субстанций для лечения до того, как было получено разрешение на их применение. Также, помимо данной ситуации, допускается использование запрещенных субстанций до момента получения разрешения в случае отсутствия у спортсмена, в силу исключительных обстоятельств, достаточного времени или возможности для того, чтобы подать запрос, а у КТИ — рассмотреть запрос, а также в случаях применения спортсменом не международного уровня (или не выступающим на международном спортивном событии, если это оговорено международной федерацией) формотерола, сальбутамола, сальметерола и тербуталина в виде ингаляций с целью лечения.

В разрешении на терапевтическое использование указываются дозировка, частота и способ применения конкретного препарата, которые спортсмен обязан четко выполнять. В случае необходимости изменения способа, частоты применения или дозировки необходимо подавать новый запрос. Спортсмен должен строго выполнять требования, указанные в разрешении на TUE. Информация о разрешении на TUE, выданном международной федерацией или КТИ, направляется в WADA, которое может пересмотреть решение, если оно не соответствует международному стандарту TUE.

Запрос и документы рассматриваются в течение 30 дней, поэтому спортсмен должен направить в антидопинговую организацию данные материалы за 30 дней до того момента, когда ему требуется разрешение.

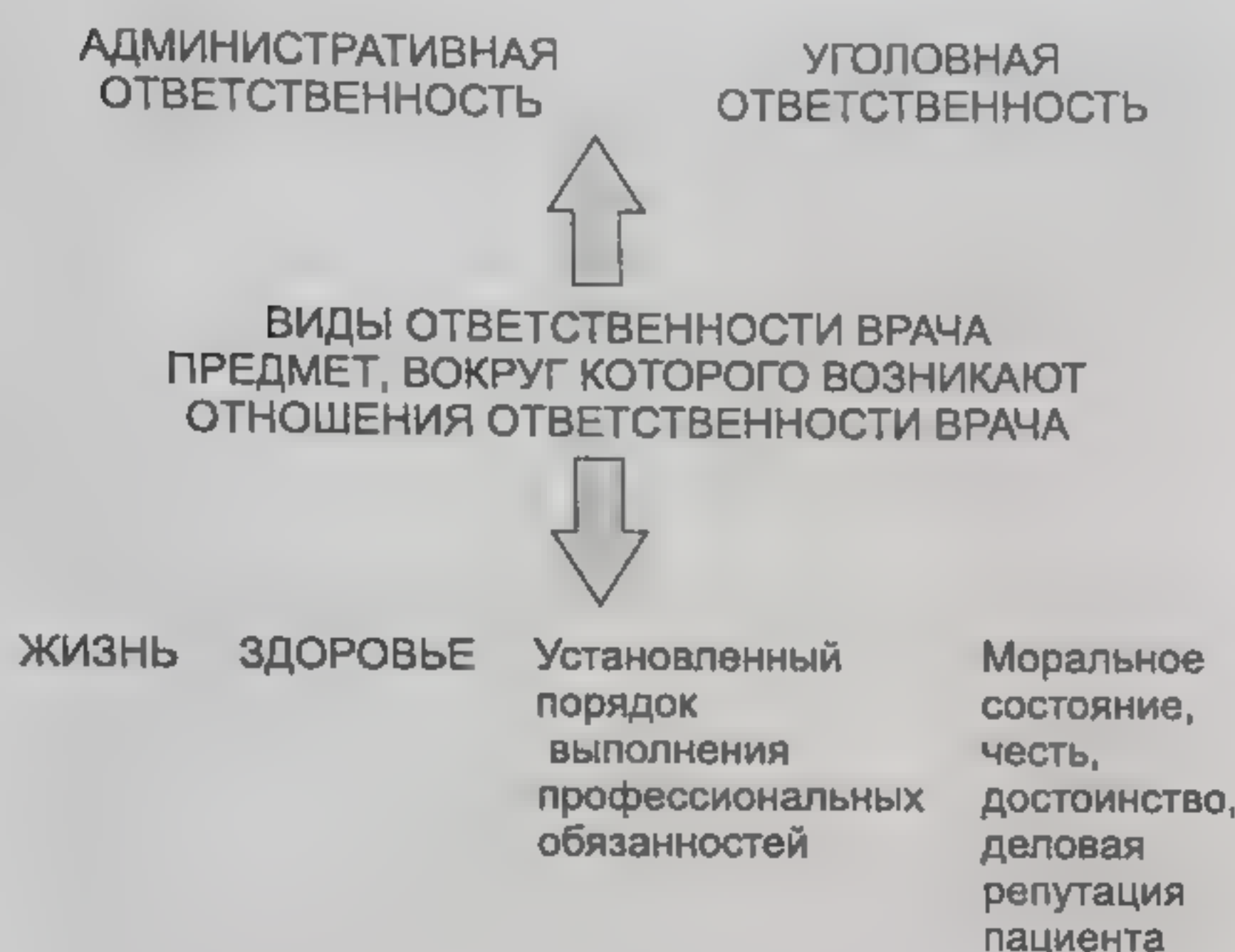
Подводя итоги, следует отметить, что в целом вся процедура отличается громоздкостью и выраженным элементом субъективизма. Во-первых, этот элемент присутствует в определении диагноза — всегда при желании можно сослаться, что недостает результатов какого-либо лабораторного или инструментального метода, что позволяет считать диагноз окончательно установленным и подтвержденным. Во-вторых, дискуссионным является вопрос об эффективности и целесообразности применения тех или иных препаратов для лечения конкретной патологии и у конкретного пациента; однако здравый смысл подсказывает, что врач, стоящий у постели конкретного больного, может более корректно определиться с этими вопросами, чем некие «члены КТИ»: даже если они и являются квалифицированными специалистами в области спортивной медицины, но они не наблюдали пациента и с данным клиническим случаем знакомы только заочно, а, кроме того, не исключено, что они могут вообще не иметь опыта лечения данной конкретной патологии. Иными словами, получение разрешения на TUE в значительной степени зависит от субъективного фактора. Это в равной мере и относится к подаче заявки на TUE задним числом по экстренным показаниям — спасение жизни человека может быть квалифицировано как применение допинга со всеми вытекающими отсюда последствиями как для врача, так и для спортсмена.

Все это входит в противоречие как со здравым смыслом и моральными принципами, так и с юридическими нормами, регламентирующими деятельность медицинских работников. Совершенно абсурдно и аморально выглядит подход, согласно которому врач, спасший жизнь человека, может быть обвинен в каких-либо недопустимых действиях! Мало того, врач, не сделавший все возможное для спасения жизни своего пациента, является клятвопреступником, ибо перед началом своей врачебной карьеры он давал клятву Гиппократу! Что же касается юридических аспектов, то неоказание медицинской помощи медицинским работником является в любой цивилизованной стране противоправным деянием. Например, законодательные акты Украины признают объектом преступления жизнь и здоровье лица, а также определяют порядок выполнения медицинскими



и фармацевтическими работниками своих профессиональных обязанностей.

Согласно действующему законодательству Украины, в своей профессиональной деятельности врач-практик несет административную и уголовную ответственность за нарушение положений "Основ законодательства Украины об охране здоровья". Виды ответственности врача и предметы, вокруг которых возникают отношения ответственности врача, могут быть представлены следующим образом:



Указанные выше "Основы..." предусматривают, в частности, ответственность за непредоставление медицинской помощи (ст. 39) и нарушение условий медицинского вмешательства (ст. 42—43). Эти статьи дублируются в Уголовном кодексе Украины: ст. 136 — неоказание помощи лицу, которое находится в состоянии, опасном для жизни; ст. 137 — ненадлежащее исполнение обязанностей относительно охраны жизни и здоровья детей; ст. 139 — неоказание помощи больному медицинским работником; ст. 140 — ненадлежащее выполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником. Ответственность по указанным статьям реально наступает по определению суда согласно статьям Уголовного кодекса Украины. Конечно, подобные статьи присутствуют и в уголовном законодательстве любой другой цивилизованной страны.

Однако даже в тех случаях, когда терапевтическое применение допингового препарата не является экстренным, официально определенный срок рассмотрения заявки (30 дней) далеко не всегда является приемлемым с точки зрения лечебного процесса и здравого смысла.

## БОРЬБА С ДОПИНГОМ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ СПОРТЕ

Как известно, борьба с допингом — не инициатива WADA. Еще за много десятилетий до образования этого Агентства с допингом стали бороться международные федерации футбола и легкой атлетики. Затем к этой работе подключились международные федерации велосипедного спорта, тяжелой атлетики и др. Не стояли в стороне и федерации профессионального спорта — бейсбола, хоккея, баскетбола, американского футбола. Каждая из них разработала свои подходы — с учетом всей совокупности факторов, влияющих на развитие, популярность и авторитет конкретного вида спорта, постоянно работала над совершенствованием антидопинговых правил. Эта работа, проводившаяся на протяжении ряда десятилетий, никогда не вызывала конфликтов в командах, лигах и ассоциациях игроков, протеста профсоюзов, спортсменов, отрицательной реакции общественности и средств массовой информации.

Что касается принятой в современном олимпийском движении системы борьбы с допингом, то она, основанная на монополизации всей этой деятельности одной организацией, ведет в тупик, о чем убедительно свидетельствует критический анализ деятельности WADA. В сфере олимпийского спорта эта деятельность в настоящее время осуществляется практически бесконтрольно, с грубым нарушением прав человека, внутреннего законодательства стран, общепринятых принципов международного сотрудничества, основополагающих правил, действующих в сфере здравоохранения, не говоря уже о закономерностях рационального построения подготовки спортсменов, их соревновательной деятельности, профилактики спортивного травматизма.

Любые попытки противостоять этой политике, требования ввести антидопинговую деятельность в цивилизованное русло, поставить борьбу с допингом на службу спорту, а не спорт на службу антидопинговых структур, негативно воспринимаются руководством WADA, поддерживаемом руководством МОК.

Вместе с тем деятельность WADA встретила достаточно жесткий отпор со стороны ряда федераций, лиг и ассоциаций, представляющих профессиональный спорт. В частности, наиболее авторитетные объединения американского профессионального спорта не воспринимают политику WADA и полностью игнорируют сотрудничество с этим Агентством. При этом любые



спорные вопросы, касающиеся дисквалификации спортсменов-профессионалов, рассматривает не так называемый независимый (т. е. независимый от МОК и спортивных федераций) Спортивный арбитражный суд в Лозанне, являющийся, по сути, орудием реализации политики WADA и лишающий спортсменов права на юридическую поддержку, а суды обычной юрисдикции, компетентные рассматривать любые гражданские дела, в том числе и касающиеся трудовых отношений. Разумеется, эти суды руководствуются национальным трудовым законодательством своих стран, а не надуманными и идущими вразрез с юридическими нормами и здравым смыслом правилами WADA.

К сожалению, бытует мнение, что причина такого игнорирования состоит в том, что в профессиональном спорте борьба с допингом не ведется вообще. Такую точку зрения продвигают прежде всего специалисты WADA и связанные с этой организацией различные должностные лица. Например, директор Московской антидопинговой лаборатории Григорий Родченков считает, что тот факт, что на американские футбол или бейсбол правила WADA не распространяются — это первый шаг в сторону спорта без границ, и ссылается на то, что средняя продолжительность жизни у игроков в американский футбол составляет всего 58 лет ([http://www.steroid.ru/books\\_ska\\_1.htm](http://www.steroid.ru/books_ska_1.htm)).

Однако даже с позиций формальной логики такая точка зрения не может быть признана правильной: никто в большей степени, чем международная федерация (ассоциация, лига и др.) по виду спорта, не заинтересован в сохранении авторитета своего вида спорта, в чистоте и морально-этическом облике ведущих спортсменов, в должной квалификации специалистов — тренеров, судей, организаторов, врачей и др. Так неужели федерации (ассоциации, лиги и др.), которые глубоко знают все стороны своего вида спорта, включая сложнейшую проблематику спортивной подготовки, ее научного, медицинского и информационного обеспечения, факторов риска для здоровья спортсменов и профилактики травматизма, не способны сами разобраться с проблемой допинга — определением того, что к нему относится, а что — нет, как вести профилактическую работу, какую систему санкций вводить и др. (К сожалению, по мнению Г. Родченкова, убедительных доказательств того, что причиной не очень высокой средней продолжительности жизни игроков в американский футбол является именно злоупотребление допинговыми препаратами, нет.)

В этой связи трудно понять, что же дало основание прежнему руководителю WADA Р. Паунду с крайним пренебрежением относиться к этой деятельности, характеризовать ее как “пародию на антидопинговую деятельность”, “отказ от ответственности в отношении честности спорта”, “оскорбление публики” и навязывать федерациям и лигам профессионального спорта Антидопинговый кодекс (Pound, 2004), который заведомо являлся абсолютно неприемлемым для них. Поэтому у Р. Паунда не было ни малейших оснований обижаться на негативную реакцию организаций профессионального спорта на его письма с просьбой рассмотреть и признать Всемирный антидопинговый кодекс.

Федерации, ассоциации и лиги профессионального спорта, которые не признают Кодекс и не желают общаться с WADA, проигнорировали всемирную конференцию по допингу в спорте 2003 г. По словам Р. Паунда, они даже из простого человеческого любопытства не прислали в Копенгаген своих представителей. В частности, Национальная хоккейная лига (NHL) отказалась вообще обсуждать этот вопрос. Ассоциация профессиональных игроков в гольф сообщила, что у них нет проблем с допингом. Национальная футбольная лига (NFL) и Национальная баскетбольная ассоциация (NBA) сообщили, что они полностью удовлетворены собственными эффективными программами борьбы с допингом и вообще это проблема не внешних организаций, а должна рассматриваться лигами и ассоциациями игроков (Pound, 2004).

Таким образом, американские ассоциации и лиги профессионального спорта с WADA не сотрудничают, что, однако, совершенно не означает их нежелания бороться с допингом или закрывать глаза на эту проблему. Выработанные ими подходы к борьбе с допингом никак не соотносятся с подходами WADA. Это касается как списка тестируемых веществ, так и санкций в отношении спортсменов, уличенных в применении допинга: все решают сами ассоциации и лиги — без WADA.

Национальная футбольная лига (NFL) — профессиональная лига американского футбола в США. В настоящее время в ней играют 32 команды. Лига была создана в 1920 г. как “Американская профессиональная футбольная ассоциация” и получила свое нынешнее название в 1922 г. Наибольшую популярность NFL приобрела в 1960—1970-х годах — после объединения с конкурирующей Американской футбольной лигой. В NFL существует свой список запрещенных



веществ, на которые и проводятся тестирования. Тесты в этой лиге проводят с 1990 г. Характерной особенностью тестирования спортсменов в NFL является то, что результаты официально не раскрываются и не обсуждаются. Однако если при проведении допинг-контроля получают положительный результат, то в отношении игрока, уличенного в применении допинга, принимаются меры. Но в NFL основное отличие от правил, установленных WADA, состоит в том, что игроков дисквалифицируют не на два года или пожизненно, а на одну или несколько игр, в зависимости от обстоятельств. Потерять игрока даже на сезон из-за дисквалификации не считается рациональным.

Если говорить о статистике, то большинство случаев применения допинга в американском футболе связаны с анаболическими стероидами. Например, в 2008 г. в применении анаболических стероидов был уличен Шон Мэрримен. Неоднократно игроки NFL были дисквалифицированы за то, что принимали ДД, содержащие запрещенные вещества (вероятно, в ряде случаев сами спортсмены о полном составе этих добавок могли и не знать).

Положительные пробы на тестостерон и 19-нортестостерон (нандролон), являющиеся в основном следствием применения прогормонов, вообще не рассматриваются NFL как допинговые. Ведь и тестостерон, и нандролон вырабатываются организмом человека, так что налагать санкции на своих игроков-миллионеров за превышения допустимых соотношений или концентраций этих стероидов было бы крайне неразумно. На защиту игроков сразу встанут самые высокооплачиваемые профессиональные адвокаты, и судебные разбирательства могут привести к финансовым санкциям против самой федерации.

Что касается эфедрина, то NFL решительно запретила его еще в 2001 г. — после внезапной смерти одного из игроков.

Еще одна характерная черта борьбы с допингом в NFL — тестирование на вещества, которые заведомо бесполезны в игровых видах спорта (например, стрихнин), вообще не проводится.

Кроме того, при рассмотрении в NFL вопроса о санкциях учитываются и сопутствующие обстоятельства. В 2008 г. группа игроков (в том числе Кевин и Пат Уильямсы из Миннесоты) были уличены в приеме диуретиков. Им всем грозила дисквалификация на срок от трех до семи игр. В ответ игроки заявили, что они не знали о том, что выписанные им препараты содержали запрещенные диуретики, и пригрозили подать в суд, если

NFL не докажет обратное. На этом все и закончилось. Такой подход выглядит гораздо более рациональным, чем тоталитарная позиция WADA, для которой не существует презумпции невиновности.

Профессиональный бейсбол представлен в США Главной бейсбольной лигой (MLB). Принято считать, что это один из наиболее пораженных допингом видов спорта (например, в Интернете встречается точка зрения, что в бейсболе 80 % игроков применяют допинг). В марте 2002 г. даже вышел специальный номер журнала "Sports Illustrated", посвященный проблеме употребления анаболических стероидов в бейсболе. Несколько лет назад один из самых выдающихся бейсболистов Кен Каминити признался, что выдержать нагрузки и добиться таких потрясающих результатов ему помог андростендион — один из самых эффективных прогормонов, превращающийся в организме в тестостерон (Родченков, 2009).

В начале 2009 г. журнал "Sports Illustrated" подвел итоги расследования, которое показало, что в 2003 г. запрещенные препараты принимались 104 игроками MLB. Среди них оказался и самый высокооплачиваемый бейсболист мира Алекс Родригес, который признался, что до сих пор не знает, какой именно допинг он употреблял. "Я виновен во многих вещах — давал неверные ответы на вопросы, обманывал свою команду и ее поклонников, руководство лиги. Если говорить начистоту, то даже не знаю, какие запрещенные препараты принимал тогда. Сейчас хочу принести всем без исключения свои глубочайшие извинения и доказать, что могу быть лучшим без всякого допинга", — отметил нынешний игрок "Нью-Йорк Янкиз", который не так давно согласовал с клубом условия своего нового 10-летнего контракта на 275 млн (Самый высокооплачиваемый бейсболист..., 2009).

И совсем недавняя бейсбольная новость — смерть 23-летнего игрока, в биожидкостях организма которого был найден эфедрин, входящий в состав многих ДД и смесей для снижения массы тела (Родченков, 2009).

MLB, подобно NFL, не сотрудничает с WADA и не признает ее правил. Однако борьба с допингом в MLB ведется достаточно жестко и принципиально. В частности, в 2005 г. игроки MLB достигли соглашения с владельцами клубов об ужесточении наказаний для спортсменов, уличенных в применении допинга. С указанного года впервые уличенный в применении запрещенных препаратов бейсболист вынужден будет про-



пустить 50 матчей, а тому, кто будет пойман на допинге в третий раз, грозит пожизненная дисквалификация (В MLB ужесточили борьбу с допингом, 2005).

Конечно, нельзя считать, что в MLB проблеме борьбы с допингом уже решили: например, эта лига никак не может решиться на проведение тестов в высшем дивизионе, ограничиваясь пока клубами низшего дивизиона. Что касается игроков, то они не против самих тестов, однако высказывают опасения, что результаты анализов будут использованы для расправы с неудобными членами команды.

Возможно, кому-то может показаться, что борьба с допингом в бейсболе ведется малоэффективно, а необходимые для этого меры внедряются медленно и нерешительно. Однако, на наш взгляд, поспешность в таком серьезном деле недопустима: можно, как говорится, “наломать дров”, “выплеснуть с водой ребенка”. MLB на самом деле ведет четкую, планомерную работу, направленную не на раздувание бесконечных допинг-скандалов, а на реальное улучшение состояния дел в отношении злоупотребления запрещенными препаратами.

Национальная хоккейная лига (NHL) — профессиональная спортивная организация, объединяющая хоккейные команды США и Канады. NHL стала первой в мире профессиональной хоккейной лигой и является сильнейшей в мире в этом виде спорта.

Антидопинговую программу NHL эксперты называют самой слабой среди всех профессиональных североамериканских лиг. Однако тщательный анализ ситуации свидетельствует о том, что борьба с допингом в NHL ведется — и достаточно продуктивно. Но, опять-таки, она ведется без ненужной истерики и громких, но вредящих развитию данного вида спорта допинговых скандалов.

Сейчас в NHL существуют следующие правила наказаний за употребление допинга: за первое уличение игрок получает 20-матчевую дисквалификацию, повторное нарушение грозит пропуском 60 игр, а если игрока ловят на допинге в третий раз, он пропускает два сезона.

В качестве показательного примера можно привести случай, произошедший в первой половине 2009 г. По сообщению информантства AP, со ссылкой на правоохранительные органы, американская полиция задержала во Флориде продавца стероидов. Задержанный Ричард Томас сообщил, что снабжал допингом профессиональных

спортсменов двух клубов из Вашингтона — хоккейного “Вашингтон Кэпитлз” и бейсбольного “Вашингтон Нэшенлз”. При этом он не назвал ни одного из своих клиентов, и потому у полиции не было никаких доказательств того, что слова допинг-дилера (о том, что в дело замешаны профессиональные спортсмены) соответствуют действительности. При обыске в доме у Томаса полиция обнаружила тысячи таблеток и капсул, содержащих анаболики; общая стоимость найденных запрещенных препаратов оценивается в 100 тыс. долларов. По словам задержанного, он импортировал свой “товар” из разных стран мира, включая Россию, Германию, Испанию, Китай, Мексику, Пакистан, Словакию и Турцию.

После этих событий уполномоченный представитель хоккейного клуба “Вашингтон Кэпитлз” заявил, что они собирают информацию по данному вопросу и через некоторое время клуб сделает официальное заявление (Допинг-дилер заявил, что он снабжал стероидами хоккеистов “Вашингтона”, 2009). Однако даже до завершения расследования этой ситуации реакция официальных лиц NHL и клуба была совершенно однозначной. Билл Дэйли, вице-комиссар NHL, отметил, что хоккеисты “Вашингтона” в установленном порядке проходили допинг-контроль на протяжении двух последних лет и нет причин не доверять руководству клуба, но необходимо провести собственное расследование. Дик Патрик, президент клуба, упомянул, что причин для беспокойства нет. Хоккеисты всегда проходили допинг-контроль и на чемпионатах мира, и на Олимпиадах (NHL проверит игроков “Вашингтона” после допинговых обвинений, 2009).

Как видим, отсутствуют какие-либо попытки “замять” историю и “обелить” виновных (если таковые будут выявлены); в равной мере отсутствует и характерное для WADA стремление раздуть очередной допинговый скандал. При этом NHL не исключает возможности сотрудничества с WADA, однако только в том случае, если это пойдет на пользу развития хоккея как вида спорта (NHL ужесточит борьбу с допингом, 2009).

Вся эта деятельность, конечно же, не решает проблемы борьбы с применением допинга, однако носит сдерживающий характер. Но, что важно, она не является разрушительной для профессионального спорта в Северной Америке, не имеет тех тяжелых негативных последствий, к которым привела антидопинговая деятельность в олимпийском спорте или в популярнейшей велогонке “Тур де Франс”.



Еще одним показательным примером борьбы с допингом в профессиональном спорте является антидопинговая политика в немецком профессиональном футболе. Правление Немецкой футбольной лиги на собрании в Гамбурге единогласным решением решило ужесточить допинг-контроль. «Данная проблема принимает в футболе крайние формы и уже сопоставима с велоспортом. Имя этой серьезной проблемы — допинг», — заявил президент Немецкой футбольной лиги Рейнхард Раубаль. И это при том, что главный врач олимпийской сборной Германии и медицинский консультант Немецкой футбольной лиги Киндерманн исключает возможность употребления допинга в футболе. «Бывают нечастые случаи потребления анаболиков и стимуляторов, поэтому я считаю, что футбол не нуждается в экстренной помощи» (Футбол..., 2009).

Стремление WADA распространить свое влияние на профессиональный спорт выглядит весьма наивно, но хорошо объяснимо. И дело здесь не столько в возможностях больших доходов в случае, если бы профессиональные организации допустили WADA к осуществлению антидопинговой деятельности, сколько в том, что позиции профессиональных лиг, ассоциаций и других организаций являются примером для многих международных спортивных федераций, развивающихся в направлении коммерциализации и профессионализации курируемых ими видов спорта. И здесь опыт, знания, аргументы организаций профессионального спорта во многом могут быть использованы для противодействия односторонней политике WADA, для расшатывания самого фундамента Всемирного антидопингового кодекса.

Руководители WADA не столь наивны, чтобы надеяться завоевать в профессиональном футболе, боксе, бейсболе, гольфе, хоккее с шайбой, американском футболе, автогонках и других видах профессионального спорта те позиции, которые они сумели занять в олимпийском спорте. Однако сами попытки дискуссий на эту тему, с критикой подходов антидопинговой деятельности, реализуемые в профессиональном спорте, призваны способствовать сохранению позиций WADA в олимпийском спорте, которые никак нельзя считать стабильными и устойчивыми.

С нашей точки зрения, положительный опыт борьбы с допингом в профессиональном спорте может быть чрезвычайно полезным для олимпийского спорта — особенно с учетом профессионализации последнего и сближения олимпийского и профессионального спорта, активного участия профессионалов в Олимпийских играх.

Было бы намного вернее, если бы WADA вместо примитивного навязывания Всемирного антидопингового кодекса изучила опыт ведущих профессиональных ассоциаций и лиг — и попыталась бы распространить этот опыт на сферу олимпийского спорта, а позитивные моменты своего опыта — предоставить в распоряжение профессионального спорта.

Однако сотрудничество, самокритичность и самосовершенствование не характерны для деятельности WADA. Для этого агентства значительно привычнее в качестве аргументов использовать общие фразы, а также организованную путем политических и информационных манипуляций формальную поддержку со стороны известных и влиятельных в мире людей, не имеющих никакого отношения к спорту.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ДОПИНГА В СПОРТЕ**

Несмотря на все достижения в разработке и применении самых современных методов выявления допинга, есть все основания считать, что внедрение в практику спортивной подготовки новых допинговых веществ и методов всегда будет опережать возможности допинг-контроля. Даже если просто сопоставить финансовую мощь (и вытекающий из нее научный потенциал), с одной стороны, WADA, а с другой — современной фармацевтической индустрии, то из этого уже становится понятно — допинг-контроль всегда будет отставать на годы, а то и на десятилетия.

Современный уровень развития фармакологической науки на основании квантово-механических расчетов, анализа стереохимии соединений, выяснения электронной структуры и активных зон препаратов, способных вступать во взаимодействие с рецепторами для фармакологических средств, а также применение уже хорошо отработанных математических программ направленного синтеза и исследования первичных и вторичных фармакологических реакций, позволяет создать теоретическую модель и в скором времени осуществить синтез нового допинга, который бы отличался как по химической структуре, так и по механизмам действия. Поэтому можно допустить, что будут синтезированы новые химические соединения, обладающие заданными свойствами, что позволит использовать их в качестве допинговых веществ.



В различных странах, особенно в США, Германии, Японии, Великобритании и других, в год проходит скрининговый анализ тысяч новых химических соединений на предмет выявления средств, которыми можно было бы лечить онкологические заболевания, сахарный диабет и многие другие болезни. Среди них, наверняка, присутствует не один десяток веществ с допинговым действием. Но ни одна страна не сможет позволить себе создание глобальной службы, занимающейся поиском новых допингов: это очень дорого, с одной стороны, и длительно по времени — с другой.

Однако уже установленные закономерности связи химической структуры с действием в определенных гомологичных рядах химических соединений позволяют с определенной долей вероятности найти искомый препарат, который не будет зарегистрирован методами допинговой экспертизы, применяемыми в настоящее время.

Таким образом, существуют все теоретические предпосылки для следующего прогноза: разработка и внедрение в практику спортивной подготовки новых допинговых веществ и методов всегда будет опережать разработку и внедрение в практику допинг-контроля способов выявления указанных веществ и методов. Практика полностью подтверждает этот вывод. Ярким примером такому подтверждению является случай с анаболическим стероидом тетрагидрогестриноном (THG). О случаях его применения заявила Международная федерация легкоатлетических ассоциаций (IAAF), которая выступила с публичным заявлением после того, как получила от Антидопингового агентства США сведения, что в пробах ряда американских спортсменов был обнаружен "новый" стероид. "Новый" не потому, что он на самом деле новый, а потому, что до недавнего времени не был известен специалистам по допинг-контролю. Причем в неведении специалисты антидопинговой службы, а, следовательно, и мировая общественность, могли бы находиться и сейчас, если бы не инкогнито, по некоторым данным, какой-то тренер-американец, не передал в допинговую лабораторию Калифорнийского университета шприц с остатками препарата. Получив это задание, специалисты и обнаружили дизайнерский стероид THG. Позднее эксперты Антидопингового агентства США подвергли повторному исследованию пробы почти 400 спортсменов и пришли к выводу, что несколько десятков человек, в том числе и ряд выдающихся спортсменов, использовали это запрещенное вещество.

В любом случае, появление новых допинговых препаратов будет идти впереди по сравнению с разработкой методов их применения. Перспективными в плане использования в качестве допинга могут оказаться вещества, которые отвечают следующим критериям:

- близость по химической структуре естественным метаболитам;
- включение в основные метаболические реакции и ускорение их (аналогично витаминам и гормонам);
- влияние на обмен веществ в мышечной ткани, на синтез белка и ферментов по аналогии с анаболическими стероидами;
- оптимизирующее (в ряде случаев — стимулирующее) действие на физиологические и биохимические процессы в центральной нервной системе, ганглиях и нервно-мышечных синапсах;
- возможно, сходство с короткими аминокислотными остатками: дипептидами, трипептидами, тетрапептидами и другими, многие из которых уже изучены;
- возможно, сходство с производными пиридина и пиримидина, которые составляют основу нуклеиновых кислот, а сами обладают мощным фармакодинамическим действием;
- возможно, сходство с эндорфинами, энкефалинами, простагландинами или влияние на их выработку в организме.

Таким образом, на сегодня проблема допинга в спорте достаточно сложна и искусственно запутана. Л. А. Остапенко и М. В. Клестов (2002) отмечают, что в спорте допинги будут существовать до тех пор, пока ценностные ориентации общества будут сосредоточены в сфере материальных интересов. Пока спорт отражает социальные процессы, найдутся люди, которые ради победы представителя своей страны, федерации или клуба станут пичкать атлета всем, что необходимо для победы, и найдутся спортсмены, которые согласятся принимать любые, даже самые опасные вещества. Только при полной смене путей развития человечества, которая приведет к преобладанию духовных ценностей, можно будет освободиться от проблемы допингов в спорте и в жизни.

Подводя такой печальный итог, мы вовсе не пытаемся принизить или оскорбить спортсменов. На вершине спорта находятся те, кто своим упорным трудом ежедневно доказывает свое превосходство над соперниками и самими собой. Они отличаются от любого из нас именно тем, что поставили своей целью победу и отдают этой цели



все лучшие годы. И стремление лучше восстанавливаться и прогрессировать в результативности приводит их к необходимости искать максимально эффективные средства и методы, включая, разумеется, медикаментозные.

Нельзя не упомянуть, что, поскольку WADA является коммерциализованной структурой, для нее появление новых запрещенных препаратов (в том числе, внесение в Список запрещенных веществ и методов известных фармакологических средств) является своего рода бизнесом, и бизнесом высокоприбыльным. Кроме того, рекомендации WADA относительно использования для процедуры допинг-контроля аналитического оборудования только какой-либо конкретной фирмы наводят на мысль об отчислении определенного объема прибылей этой фирмы на счета WADA.

Поэтому, вероятно, решение проблемы допинга в спорте состоит не в бесконечном расширении списков запрещенных препаратов, ужесточении санкций в отношении спортсменов, ограничении, по сути, прав спортсменов на получение квалифицированной медицинской помощи с использованием наиболее эффективных современных лекарственных средств с адекватным эффектом, и, следовательно, ограничении возможностей спортивных врачей надлежащим образом выполнять свои профессиональные обязанности. Решение этой острой проблемы может состоять только в преобладании научного подхода к ней. Для этого необходимы соответствующие исследования в области спортивной фармакологии с целью определить, что из "запрещенной фармакологии" на самом деле приносит только ущерб здоровью спортсмена, а что (разумеется, при условии ра-

ционального применения, врачебного контроля и др.) может способствовать улучшению переносимости экстремальных психофизических нагрузок, восстановлению организма после них и др. Такой подход может привести к сокращению Списка запрещенных веществ и методов, пересмотру системы санкций в отношении нарушителей (пересмотру, разумеется, не в сторону простого их уменьшения, что само по себе недопустимо, а в сторону здравого смысла). Поэтому пожизненная дисквалификация профессионального спортсмена, для которого спорт — единственный способ зарабатывания средств к существованию, является не только неоправданной, но и, с юридической точки зрения, необоснованной.

Нет сомнений, что до тех пор, пока подход к проблеме допинг-контроля не будет реализован на таких началах, будет продолжаться грязный бизнес на допинговых препаратах, бесконтрольный и неквалифицированный их прием спортсменами (разумеется, в большинстве случаев с явным ущербом для здоровья, а иногда и с обратным ожидаемому спортивным результатом). Разумеется, к решению проблемы допинга в спорте должны быть привлечены не только химики-аналитики и физики-аналитики, как это имеет место на сегодняшний день, но и фармакологи, специалисты в области методики спортивной подготовки, спортивной медицины, спортивной физиологии и биохимии. Тем не менее те препараты, которые отнесены к допинговым, и запрещены к применению в спорте, пусть даже и без достаточного на то научного обоснования, не должны на сегодняшний день рекомендоваться спортивными медиками к употреблению спортсменами, поскольку это нарушает этические принципы спорта.



## Список литературы

- Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. — М. : Попурри, 2000. — 448 с.
- Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М. : Медицина, 1991. — 496 с.
- Азбука харчування. Лікувальне харчування: довідник / за ред. Г. І. Столмакової, І. О. Мартинюка. — Львів : Світ, 1991. — 200 с.
- Азбука харчування. Профілактичне харчування: довідник / за ред. Г. І. Столмакової, І. О. Мартинюка. — Львів : Світ, 1991. — 200 с.
- Азбука харчування. Рациональное харчування: довідник / за ред. Г. І. Столмакової, І. О. Мартинюка. — Львів : Світ, 1991. — 200 с.
- Азизов А. П. Влияние элеутерококка, элтона, левзеи и левотона на систему свертывания крови при физической нагрузке у спортсменов / А. П. Азизов // Экспер. и клинич. фармакология. — Т. 60, № 5. — 1997. — С. 58—60.
- Айдаева Э. М. Фармакологическая коррекция синдрома перенапряжения спортсменов комплексом препаратов антиоксидантного и иммуностимулирующего действия: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Э. М. Айдаева. — М., 1998. — 25 с.
- Алешин С. В. Ортомолекулярная медицина: краткий справочник / С. В. Алешин, С. Д. Власов. — М. : Орто. Ру, 2003. — 104 с.
- Амасиаци А. Ненужное для неучей / Амирдовлат Амасиаци. — М. : Наука, 1990. — 880 с.
- Атлас тибетской медицины. Свод иллюстраций к тибетскому медицинскому трактату XVII века "Голубой берилл". — М. : Галарт, 1994. — 592 с.
- Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик. — М. : Физкультура и спорт, 1990. — 192 с.
- Бабаян Э. А. Учебное пособие по наркологии / Э. А. Бабаян, М. А. Гонопольский. — М. : Медицина, 1985. — 300 с.
- Бадмаев П. А. Основы врачебной науки Тибета Чжуд-ши: репринтное воспроизведение издания 1903 г. / П. А. Бадмаев. — М., 1991. — 232 с.
- Барнаулов О. Д. Введение в фитотерапию / О. Д. Барнаулов. — СПб., 1999. — 160 с.
- Барнаулов О. Д. Женьшень и другие адаптогены / О. Д. Барнаулов. — СПб., 2001. — 160 с.
- Барнаулов О. Д. Лекарственные свойства пряностей / О. Д. Барнаулов. — СПб., 2001. — 240 с.
- Белоусов Б. Ю. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство для врачей / Б. Ю. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М. : Медицина, 1997. — 530 с.
- Бобков Ю. Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, С. С. Лосев, А. В. Смирнов. — М. : Медицина, 1984. — 260 с.
- Богослав Т. В. Применение комбинированного препарата магния и пиридоксина (магне-В<sub>6</sub>) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана / Т. В. Богослав // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 2. — С. 12—19.
- Бренниман М. Креатин вместо допинга // Наука в олимпийском спорте / М. Бренниман. — 1999. — № 2. — С. 29—31.
- Брехман И. И. Женьшень / И. И. Брехман. — Л., 1957. — 180 с.
- Брехман И. И. Элеутерококк / И. И. Брехман. — Л., 1968. — 184.
- Буланов Ю. Б. Анаболические средства: справочное пособие / Ю. Б. Буланов. — Тверь, 1993. — 52 с.
- В MLB ужесточили борьбу с допингом (2005). [http://www.rsl.ru/news/sport/news/05/11/15\\_211.htm](http://www.rsl.ru/news/sport/news/05/11/15_211.htm).



- Вальдман А. В. Психофармакология эмоций / А. В. Вальдман, Э. Э. Звартау, Э. Э. Козловская. — М. : Медицина, 1976. — 328 с.
- Вальдман А. В. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий / А. В. Вальдман, Э. А. Бабаян, Э. Э. Звартау. — М. : Медицина, 1988. — 288 с.
- Варлих В. К. Русские лекарственные растения / В. К. Варлих. — 2-е изд. — СПб., 1912. — 528 с.
- Васильев А. Сто рецептов тибетской медицины / А. Васильев. — М.: Прогресс-Традиция, 2009. — 152 с.
- Вдовенко Н. Фармакологічні властивості препарату "АТФ-ЛОНГ" / Н. Вдовенко, В. Смульський, С. Олійник // Спортивна медицина. — 2004. — № 1—2. — С. 105—109.
- Веселовская Н. В. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм: пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий / Н. В. Веселовская, А. Е. Коваленко. — М. : Триада-Х., 2000. — 206 с.
- Виру А. А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки / А. А. Виру. — Л. : Наука, 1981. — 155 с.
- Виру А. А. Гормоны и спортивная работоспособность / А. А. Виру, П. К. Кырге. — М. : Физкультура и спорт, 1983. — 160 с.
- Волков Н. И. Тесты и критерии для оценки выносливости спортсменов / Н. И. Волков. — М. : ГЦОЛИФК, 1989. — 44 с.
- Волков Н. И. Биоэнергетика напряженной мышечной деятельности человека и способы повышения работоспособности спортсменов: дис. ... д-ра биол. наук в форме научного доклада: 14.00.17 / Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина АМН СССР; Н. И. Волков. — М., 1990. — 102 с.
- Волков Н. И. Биохимия мышечной деятельности / Н. И. Волков, Э. М. Несен, А. А. Осипенко, С. Н. Корсун. — К. : Олимп. л-ра, 2000. — 504 с.
- Галенко-Ярошевский П. А. Очерки фармакологии метаболитных средств / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова. — М. : Медицина, 2002. — 280 с.
- Глезер Г. А. Диуретики: руководство для врачей / Г. А. Глезер. — М. : Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
- Граевская Н. Д. Еще раз к проблеме "спортивного сердца" / Н. Д. Граевская, Г. А. Гончарова, Г. Е. Калугина // Теория и практика физ. культуры. — 1997. — № 4. — С. 2—5.
- Гриневич М. А. Информационный поиск перспективных лекарственных растений: опыт изучения традиционной медицины стран Восточной Азии с помощью ЭВМ / М. А. Гриневич. — Л. : Наука, 1990. — 142 с.
- Губергриц Н. Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы) / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 4 (18). — С. 74—82.
- Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
- Гуніна Л. М. Антиестрогенні препарати у клініці і спорті: класифікація, структура, механізми дії, побічні ефекти. 1. Вибіркові модулятори рецепторів естрогену / Л. М. Гуніна, С. А. Олійник, І. В. Досенко [та ін.] // Спортивна медицина. — 2007. — № 1. — С. 84—89.
- Гуніна Л. М. Антиестрогенні препарати у клініці і спорті: класифікація, структура, механізми дії, побічні ефекти. 2. Блокатори ароматази / Л. М. Гуніна, С. А. Олійник, І. В. Досенко [та ін.] // Спортивна медицина. — 2007. — № 2. — С. 92—98.
- Гуніна Л. М. Антиестрогенні препарати у клініці і спорті: класифікація, структура, механізм дії, побічні ефекти. 3. Препарати інших фармакологічних груп / Л. М. Гуніна, С. А. Олійник, І. В. Досенко [та ін.] // Спортивна медицина. — 2008. — № 2. — С. 83—89.
- Дардымов П. В. Женьшень, элеутерококк / П. В. Дардымов. — М., 1976. — 184 с.
- Джалалов Б. З. Влияние амиодарона, соталола и магне-В<sub>6</sub> на продолжительность и дисперсию интервала QT / Б. З. Джалалов, Г. К. Киякбаев, Р. Д. Курбанов [и др.] // Тез. докл. Рос. нац. конгр. кардиологов "Кардиология, основанная на доказательствах". — М. : ВНОК, 2000. — С. 88.
- Дидур М. Д. Недопинговые фармакологические средства спортивной медицины: пособие для врачей спортивной медицины и студентов факультетов спортивной медицины / М. Д. Дидур. — СПб., 2002. — 44 с.
- Допинг и эргогенные средства в спорте / под общей редакцией В. Н. Платонова. — К. : Олимп. л-ра, 2003. — 576 с.
- Допинг (2009) // Современная энциклопедия. <http://www.modernenc.com/23/196/1628556.html>.
- Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: підручник-довідник / С. М. Дроговоз, В. В. Дроговоз. — Х., 2004. — 476 с.
- Дрюков В. О. Оцінювання та шляхи удосконалення функціональної підготовленості кваліфікованих спортсменів за проявами системи



енергозабезпечення спортивної працездатності: метод. рекомендації для тренерів, спортсменів, співробітників комплексних наукових груп / В. О. Дрюков, Ю. А. Павленко, А. І. Павлік. — К. : Наук. світ, 2003. — 33 с.

Екологічна біохімія: навч. посібник / В. М. Ісаєнко, В. М. Войціцький, Ю. Д. Бабенюк [та ін.]. — К. : Книжкове вид-во НАУ, 2005. — 440 с.

Емельянова Т. П. Витамины и минеральные вещества: полная энциклопедия / Т. П. Емельянова. — СПб. : ЗАО "Весь", 2000. — 368 с.

Журавель Е. В. Фосфолипидные препараты в гепатологии: реалии и перспективы / Е. В. Журавель, С. М. Дроговоз // Провизор. — 1998. — № 12. — С. 11—14.

Залесский В. Н. Оценка диагностических методов протеомного анализа при проведении допинг-контроля у спортсменов (состояние, проблемы и перспективы) / В. Н. Залесский, А. О. Нудченко, О. Б. Дынник // Спортивна медицина. — 2006. — № 1. — С. 78—89.

Залесский В. Н. Побочные эффекты действия анаболических андрогенных стероидов у спортсменов / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник // Спортивна медицина. — 2007. — № 1. — С. 77—83.

Залесский В. Н. Стратификация повышенного риска возникновения допинг-ассоциированных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у спортсменов / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник // Спортивна медицина. — 2007. — № 2. — С. 83—91.

Западнюк В. И. Гериатрическая фармакология / В. И. Западнюк. — К. : Здоров'я, 1977. — 168 с.

Запорожанов В. А. Контроль в спортивной тренировке / В. А. Запорожанов. — К. : Здоров'я, 1988. — 144 с.

Земцовский Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб. : Гиппократ, 1995. — 448 с.

Ибрагимов Ф. И. Основные лекарственные средства китайской медицины / Ф. И. Ибрагимов, В. С. Ибрагимов. — М., 1960. — 42 с.

Казак С. С. Патогенетично спрямована корекція функцій серця при вторинній кардіоміопатії у дітей та підлітків / С. С. Казак, О. С. Третьякова, А. Б. Віленський [та ін.] // Современная педиатрия. — 2003. — С. 89—93.

Калинин М. В. Витамины, минералы и другие лекарственные средства в спортивно-медицинской практике / М. В. Калинин, Р. В. Конькова, А. Н. Туренков [и др.]. — Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. — 95 с.

Камилов Ф. Х. Пиримидины и их применение в медицине / Ф. Х. Камилов, Д. Н. Лазарева, В. В. Плечев. — Уфа : Изд. БГМИ, 1992. — 160 с.

Канюка О. І. Ветеринарні препарати : 2500 найменувань лікарських препаратів і їх форм: властивості, застосування, взаємодія, показання / О. І. Канюка, І. І. Харів, В. М. Гунчак [та ін.]; за ред. В. М. Гунчака. — Львів, 2006. — 642 с.

Канюка О. І. Клінічна ветеринарна фармакологія / О. І. Канюка, В. Р. Файтельберг-Бланк, Ю. П. Лизогуб [та ін.]; за ред. О. І. Канюки. — Одеса : Астропринт, 2006. — 296 с.

Карпман В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. — М. : Физкультура и спорт, 1988. — 208 с.

Конради Г. П. Физиология труда / Г. П. Конради, А. Д. Соним, В. С. Фарфель. — М. ; Л. : Гос. изд-во биол. и мед. л-ры, 1934. — 627 с.

Костюченко А. Л. Эндогенная интоксикация и активная детоксикация / А. Л. Костюченко. — СПб. : Спецлит, 2000. — 221 с.

Краткий курс молекулярной фармакологии / Под ред. П. В. Сергеева. — М., 1975. — 340 с.

Кремер В. Лексикон популярных заблуждений / В. Кремер, Г. Тренклер. — М. : КРОН-ПРЕСС, 2000. — 352 с.

Кулиненков Д. О. Справочник фармакологии спорта. — 2-е изд., доп. и перераб. / Д. О. Кулиненков, О. С. Кулиненков. — М. : СпортАкадем-Пресс, 2002. — 292 с.

Кулиненков О. С. Фармакологическая помощь спортсмену / О. С. Кулиненков. — М. : Сов. спорт, 2006. — 239 с.

Кулиненков О. С. Фармакология и физиология силы / О. С. Кулиненков. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 207 с.

Кулиненков О. С. Фармакология спорта: клиничко-фармакологічний справочник спорта высших достижений / О. С. Кулиненков. — М. : Сов. спорт, 2001. — 200 с.

Купраш Л. П. Лекарство и пища / Л. П. Купраш, В. В. Егоров, В. И. Джемайло. — М., 2002. — 184 с.

Лабори А. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии / А. Лабори; пер. с англ. — М. : Медицина, 1974. — 168 с.

Лабори А. Регуляция обменных процессов. Теоретический, экспериментальный, фармакологический и терапевтический аспекты: пер. с фр. / А. Лабори. — М. : Медицина, 1970. — 383 с.



Лазарев Н. В. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости / Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина, М. А. Розин // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1959. — № 4. — С. 16—21.

Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии / Г. Ф. Ланг. — М. : Медгиз, 1936. — 189 с.

Лекарства и БАД в спорте: практическое руководство для спортивных врачей, тренеров и спортсменов; под общ. ред. Р. Д. Сейфуллы, З. Г. Орджоникидзе. — М. : Литтерра, 2003. — 311 с.

Лепяхин В. К. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств / В. К. Лепяхин, Ю. В. Белоусов, В. С. Моисеев. — М. : Изд-во Ун-та дружбы народов, 1988. — 446 с.

Лужников Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М. : Медицина, 1994. — 256 с.

Макарова Г. А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г. А. Макарова. — М. : Сов. спорт, 2003. — 160 с.

Малышев А. А. Женьшень (биология и разведение) / А. А. Малышев. — М. : Агропромиздат, 1986. — 141 с.

Марков Г. В. Система восстановления и повышения физической работоспособности в спорте высших достижений: методическое пособие / Г. В. Марков, В. И. Романов, В. Н. Гладков. — М. : Сов. спорт, 2006. — 51 с.

Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — Изд. 15-е. — М. : Новая волна, 2006. — 1206 с.

Медико-психологічні особливості перебування військовослужбовців в країнах з жарким кліматом: метод. рекомендації / Під науковою ред. С. А. Олійника. — К. : Міністерство оборони України, 2004. — 35 с.

Методические рекомендации по проблемам подготовки спортсменов Украины к Играм XXIX Олимпиады 2008 года в Пекине / М. В. Акилов, В. И. Бобровник, Л. М. Гунина и др. // Наука в олимпийском спорте. — 2007. — № 3, спецвыпуск. — 170 с.

Михайлов И. Б. Основы рациональной фармакотерапии / И. Б. Михайлов. — СПб. : Фолиант, 1999. — 480 с.

Михайлов И. Современные препараты из лекарственных растений / И. Михайлов, А. Шретер. — М. : Изд. дом МСП, 1999. — 336 с.

Михайлов С. С. Спортивная биохимия / С. С. Михайлов. — М. : Сов. спорт, 2006. — 258 с.

Молочная железа. Рак и предраковые заболевания / под ред. В. И. Тарутинова. — К., 2006. — 456 с.

Мороз В. М. Изучение и сравнительная оценка актопротекторной активности АТФ-ЛОНГ в эксперименте / В. М. Мороз, Т. Н. Липницкий, В. П. Кутняк [и др.] // Лікарська справа. — 2002. — № 7. — С. 99—101.

Морозов В. Г. Цитамин: методические рекомендации / В. Г. Морозов, С. В. Кузнецов, Л. К. Шатаева и др. — СПб. : Ин-т биорегуляции и геронтологии, 2001. — 29 с.

Морозов И. С. Фармакология адамантанов / И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. — Волгоград : Волгоград. мед. акад., 2001. — 320 с.

Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике / В. Г. Николаев. — К. : Наук. думка, 1984. — 360 с.

Новиков В. С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук. — СПб. : Наука, 1998. — 544 с.

Новиков В. С. Физиология экстремальных состояний / В. С. Новиков, В. В. Горанчук, Е. Б. Шустов. — СПб. : Наука, 1998. — 247 с.

НХЛ проверит игроков "Вашингтона" после допинговых обвинений (2009). <http://www.newsru.com/sport/29may2009/wash.html>.

НХЛ ужесточит борьбу с допингом (2009). <http://www.newsru.com/sport/31may2009/garri.html>.

Олійник С. А. Похідні бурштинової кислоти та препарати природного походження у військовій, екстремальній і спортивній медицині / С. А. Олійник. — К. : Вид-во Укр. військ.-мед. акад., 2001. — 198 с.

Олейник С. Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: реалии и перспективы. 1. Кислоты глутаминовая, аспарагиновая, их производные, глицин / С. Олейник, Н. Горчакова, Ю. Стеценко [и др.] // Спортивна медицина. — 2003. — № 1. — С. 68—78.

Олейник С. Применение метода энтеросорбции в комплексе восстановительных мероприятий у спортсменов / С. Олейник, Н. Пимоненко, Н. Горчакова // Наука в олимпийском спорте. — 2005. — № 2. — С. 92—96.

Олейник С. А. Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: аргинин, лизин, метионин, N-ацетилцистеин, триптофан, аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, гистидин, таурин и другие непротеиногенные аминокислоты (Сообщение 2) / С. А. Олейник, Н. А. Горчакова, И. В. Коваль [и др.] // Спортивна медицина. — 2005. — № 1. — С. 114—143.



Олейник С. А. Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: реалии и перспективы. 3. Дипептиды, олиго- и полипептиды / С. А. Олейник, Н. А. Горчакова, И. В. Коваль [и др.] // Спортивна медицина. — 2006. — № 1. — С. 90—99.

Олійник Ю. Ю. Вплив ентеросорбції аеросилом на токсичні ефекти поліхіміотерапії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. — К., 1994. — 25 с.

Орбели Л. А. Теория адаптационно-трофического влияния нервной системы / Л. А. Орбели. // Избр. тр. — Л., 1962. — Т. 2. — С. 224—226.

Організація безпосередньої підготовки спортсменів до Ігор XXVIII Олімпіади в Афінах: метод. рекомендації для тренерів, спортсменів, лікарів, співробітників комплексних наукових груп / В. О. Дрюков, Г. В. Коробейников, Ю. О. Павленко [та ін.]. — К. : Наук. світ, 2003. — 20 с.

Основи раціонального харчування спортсменів: метод. рекомендації для тренерів, спортсменів, співробітників комплексних наукових груп / М. І. Волков, В. О. Дрюков, С. А. Олійник та ін. — К.: Наук. світ, 2003. — 33 с.

Особенности питания и рекомендации по пищевым манипуляциям гребцов на байдарках и каноэ: метод. пособие / Л. М. Гунина, И. И. Земцова, С. А. Олейник [и др.]. — К., 2008. — 38 с.

Остапенко Л. А. Анаболические средства в современном силовом спорте / Л. А. Остапенко, М. В. Клестов. — М. : Издание исследовательского отдела ЗАО ЕАМ "Спорт Сервис", 2002. — 288 с.

Пианов В. Н. Панты и пантокрин / В. Н. Пианов, М. П. Сошнянина. — Чита, 1991. — 62 с.

Пимоненко Н. Энтеросорбция и ее применение в спортивной медицине: взгляд на проблему / Н. Пимоненко, С. Олейник, С. Иванов, А. Тимченко // Спортивна медицина. — 2003. — № 1. — С. 84—92.

Пимоненко Н. Ю. Значение и возможности энтеросорбции в профилактике и лечении скрытых дисбактериозов у спортсменов (в аспекте коррекции метаболической адаптации к физическим тренировкам): взгляд на проблему / Н. Ю. Пимоненко, С. А. Олейник, А. В. Рощепий [и др.] // Спортивна медицина. — 2005. — № 1. — С. 107—113.

Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте: Общая теория и ее практические приложения ; учебник тренера высшей квалификации / В. Н. Платонов. — К. : Олимп. л-ра, 2004. — 807 с.

Позднеев А. М. Учебник тибетской медицины / А. М. Позднеев. — СПб., 1908. — 498 с.

Поляков С. Д. Патогенетические основы изменений сердца при избыточной двигательной активности детей спортсменов : дис. доктора мед. наук / С. Д. Поляков. — М., 1994. — 260 с.

Пухлик Б. М. Руководство по практической иммунодиагностике и иммунотерапии / Б. М. Пухлик. — Винница, 1992. — 119 с.

Родченков Г. Новости и скандалы в мире допинга (начало) / Г. Родченков (2009). [http://www.steroid.ru/books\\_ska\\_1/html](http://www.steroid.ru/books_ska_1/html).

Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР / Утверждено начальником Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР. — М. : Воен. изд-во, 1989. — 123 с., ДСП.

Самый высокооплачиваемый бейсболист мира Алекс Родригес, трижды признававшийся лучшим игроком MLB, заявил, что в период с 2001 по 2003 год принимал допинг (2009). <http://bigbord.net/stati/sport/3061.html>.

Саратиков А. С. Золотой корень (родиола розовая) / А. С. Саратиков. — Томск, 1974. — 156 с.

Саратиков А. С. Новые гепатопротекторы лохейн, эплир, липроксол / А. С. Саратиков, В. Н. Буркова, А. И. Венгеровский [и др.] // Сиб. онкол. журн. — 2002. — № 1. — С. 70—71.

Сарубин Э. Популярныe пищевые добавки / Э. Сарубин; пер с англ. — К. : Олимп. л-ра, 2005. — 479 с.

Сейфулла Р. Д. Спортивная фармакология: справочник / Р. Д. Сейфулла. — М. : ИПК "Комсомольская правда", 1999. — 128 с.

Сейфулла Р. Д. Фармакологическая коррекция работоспособности при подготовке спортсменов высокой квалификации / Р. Д. Сейфулла // Избр. лекции по спорт. медицине : учеб. издание / науч. ред. проф. Б. А. Поляев. — Т. 1. — М. : Натюр-морт, 2003. — С. 73—91.

Сейфулла Р. Д. Допинговый монстр / Р. Д. Сейфулла, И. А. Анкудинова. — М., 1996. — 224 с.

Сейфулла Р. Д. Основные свойства новых недопинговых препаратов, рекомендованных для применения в спортивной медицине для повышения спортивной работоспособности и ускорения процессов восстановления спортсменов (клинические исследования в 2000—2003 гг.): метод. рекомендации / Р. Д. Сейфулла, З. Г. Орджоникдзе, В. Н. Санинский [и др.]. — М., 2003. — 72 с.

Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. — М., 1960. — 254 с.



Семенов В. А. Лекарственные средства в спорте / В. А. Семенов, Л. Н. Марков, А. А. Трегубов. — М., 1994. — 216 с.

Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. П. Шимановский. — М. : Медицина, 1987. — 400 с.

Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М. : Мед. информ. агентство, 2004. — 303 с.

Серейский М. Я. Стимуляторы нервной системы / М. Я. Серейский. — М. : Медгиз, 1943. — 124 с.

Скакун М. П. Фармакологія : підручник / М. П. Скакун, К. А. Посохова. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. — 740 с.

Скальный А. В. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте / А. В. Скальный, З. Г. Орджоникидзе, О. А. Громова. — М. : МНПЦСМ, 2000. — 71 с.

Смирнов А. В. Фармакологические средства повышения работоспособности: лекция для курсантов и слушателей факультетов подготовки врачей / А. В. Смирнов. — Л. : Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 1989. — 44 с.

Соколов С. Я. Справочник по лекарственным растениям / С. Я. Соколов, И. П. Замотаев. — М. : Медицина 1984. — 464 с.

Соколова К. Я. Теоретическое обоснование методики реабилитации спортсменов путем сочетанного применения полиэнзимных препаратов, энтеросорбентов, симбио- и пробиотиков в спортивной медицине и практике спортивной подготовки / К. Я. Соколова, Н. Ю. Пимоненко, С. А. Олейник [и др.] // Спортивна медицина. — 2007. — № 2. — С. 103—107.

Спортивная фармакология и диетология / под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной. — М. : ООО "И. Д. Вильямс", 2008. — 256 с.

Стенина М. Б. Ингибиторы ароматазы в лечении диссеминированного рака молочной железы в менопаузе / М. Б. Стенина // Российск. онкол. журн. — 2004. — № 8. — С. 45—51.

Суздальницкий Р. С. Проявления иммунодефицитных состояний при занятиях спортом и их коррекция / Р. С. Суздальницкий // Избр. лекции по спортивной медицине: учеб. издание / науч. ред. проф. Б. А. Поляев. — Т. 1. — М. : Натюрморт, 2003. — С. 119—133.

Тарусов Б. Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений / Б. Н. Тарусов. — М. : Медгиз, 1954. — 140 с.

Терруан Т. Взаимодействия витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 372 с.

Уилмор Дж. Х. Физиология спорта / Дж. Х. Уилмор, Д. Л. Костилл. — К. : Олимп. л-ра, 2001. — 504 с.

Уильямс М. Эргогенные средства в системе спортивной подготовки: пер. с англ. / М. Уильямс. — К.: Олимп. л-ра, 1997. — 256 с.

Фармакологія : підручник / за ред. І. С. Чекмана. — К. : Вища школа, 2001. — 598 с.

Филипс У. Анаболические стероиды: справочное руководство / У. Филипс. — Красноярск, 1995. — 118 с.

Футбол. В Германии ужесточается допинг-контроль (2009). <http://www.firstsportukraine.com>.

Хагер Х. Руководство к фармацевтической и медико-химической практике: Х. Хагер; пер. с нем. Т. 1—5. — СПб. : Риккер, 1889—1895.

Халмурат Упур. Секреты китайской медицины. Лечение травами и минералами / Упур Халмурат, В. Г. Начатой. — СПб., 1992. — 206 с.

Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. — М. : Медицина, 2000. — 560 с.

Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / И. С. Чекман. — К. : Здоров'я, 1980. — 236 с.

Черкес А. И. Пособие по фармакотерапии / А. И. Черкес, В. Ф. Мельникова. — К. : Здоров'я, 1970. — 736 с.

"Чжуд-ши" — памятник средневековой тибетской культуры. — Новосибирск, 1988. — 348 с.

Чхве Тхэсоп. Лекарственные растения / Чхве Тхэсоп. — М., 1987. — 606 с.

Шенцер В. Актуальные проблемы и тенденции развития допингового контроля / В. Шенцер // Наука в олимпийском спорте. — 1997. — № 2. — С. 47—57.

Эмануэль Н. М. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе / Н. М. Эмануэль, Е. Т. Денисов, З. К. Майзус. — М. : Наука, 1965. — 360 с.

Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. — Л., 1991. — 336 с.

Эфферентная терапия / под ред. А. Л. Костюченко. — СПб., 2000. — 432 с.

Юдин А. М. Панты и антелеры: рога как лекарственное сырье / А. М. Юдин. — Новосибирск: ВО Наука, Сиб. изд. фирма, 1993. — 120 с.

Яковлев Н. Н. Биохимия спорта / Н. Н. Яковлев. — М. : Физкультура и спорт, 1974. — 288 с.

Яковлев Н. Н. Химия движения: Молекулярные основы мышечной деятельности / Н. Н. Яковлев. — Л. : Наука, 1983. — 190 с.

Яременко К. В. Адаптогены как средства профилактической медицины / К. В. Яременко. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1990. — 96 с.



Astrand R. O., Podahl K. Textbook of Work Physiology / R. O. Astrand, K. Podahl. — N.-Y., 1970. — 215 p.

Basic and clinical pharmacology / Ed. B. L. Katzung. — Los Altos: Lange Med. Publ., 1984. — 722 p.

Baum M. On behalf of the ATAC Trialists' Group: The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women / M. Baum // Breast Cancer Res. Treat. — 2001. — V. 69. — P. 234. (abstr. 8).

Berendonk B. Doping. Von der Forschung zum Betrug / B. Berendonk. — Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuchverlag, 1992. — 448 p.

Berger J. The mechanisms of action of PPARs / J. Berger, D. E. Moller // Annu. Rev. Med. — 2002. — Vol. 5, N 3. — P. 409—435.

Burgen A. S. V. The drug-receptor complex / A. S. V. Burgen // J. Pharm. Pharmac. — 1966. — Vol. 18, N 3. — P. 137—149.

Buzzetti R. The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity / R. Buzzetti, A. Petrone, M. C. Ribaudo [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 12, N 12. — P. 1050—1054.

Clerk A. Clinical study of 39 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia /cardiomyopathy / A. Clerk, R. Levi, A. Critesco // Eur. Heart J. — 1938. — Vol. 122, N 10. — P. 1133—1138.

Collins A. R. PPARgamma ligands attenuate angiotensin-II accelerated atherosclerosis in male low density lipoprotein receptor deficient (LDLR-/-) mice / A. R. Collins, G. Noh, W. A. Hsueh, R. E. Law // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 149—156.

Colonna P. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico / P. Colonna, S. Iliceto // Am. Heart. J. — 2000. — Vol. 139. — P. S124—S130.

Corrigan B. Mission Statement. — International Olympic Committee (IOC) / B. Corrigan, R. Kaslauskas — Website: [http://www.sports-drugs.com/asp/ss\\_aboutus.asp](http://www.sports-drugs.com/asp/ss_aboutus.asp).

Corton J. M. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside. A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells? / J. M. Corton, J. G. Gillespie, S. A. Hawley, D. G. Hardie // Eur. J. Biochem. — 1995. — Vol. 229, N 2. — P. 558—565.

Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // Endocr. Rev. — 1999. — Vol. 20. — P. 649—688.

Di Pasquale M. G. Drug use and detection in amateur sports / M. G. di Pasquale. — Ontario: M. G. D. Press, 1984. — 123 p.

Dolan E. F. Drugs in sports / E. F. Dolan. — N.-Y.: Franklin Wats, 1986. — 122 p.

Dowsett M. Vorozole results in greater estrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer / M. Dowsett, D. Doody, S. Miall [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. — 1999. — V. 56. — P. 25—34.

Dreyer C. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors / C. Dreyer, G. Krey, H. Keller [et al.] // Cell. — 1992. — Vol. 68, N 5. — P. 879—887.

Drugs and performance in sports / ed. by R. H. Strauss. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1987. — 221 p.

Drugs in Anaesthetic Practice. / M. D. Mickers, F. G. Wood-Smith, H. C. Stewart. — Woburn, Massachusetts: Butterworth Publishers, 1978. — 5th ed. — 604 p.

Endemann D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1983—1992.

Endocrine Therapy in Breast Cancer / eds. Miller W. R., Ingle J. N. — N.-Y.; Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — 378 c.

Ergogenics — enhancement of performance in exercise and sport / ed. by Lamb D. R., Williams M. H. — London, Dubuque, I. A.: Brown & Benchmark. — 1991. — 478 p.

Falkson C. I. A randomized study of CGS 1649A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer / C. I. Falkson, H. C. Falkson // Ann. Oncol. — 1996. — V. 7. — P. 465—469.

Feige J. N. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions / J. N. Feige, L. Gelman, L. Michalik [et al.] // Prog. Lipid Res. — 2006. — Vol. 45, N 2. — P. 120—159.

Goss P. E. Updated analysis of the NCIC CTG MA. 17-th randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer / P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — V. 23. — P. 87 (abstr. 84).

Haas R. Eat Smart, Think Smart: How to Use Nutrients and Supplements to Achieve Maximum Mental and Physical Performance / R. Haas. — N.-Y.: Harper Collins Publishers, 1994. — 219 p.



Haraguchi G. PPAR and PPAR activators suppress the monocyte-macrophage apoB-48 receptor / G. Haraguchi, Y. Kobayashi, L. Matthew // J. Lipid Res. — 2003. — Vol. 44. — P. 1224–1231.

Harrison D. C. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications / D. C. Harrison // Am. J. Cardiol. — 1985. — Vol. 56. — P. 185–187.

Hurwitz L. The relationship between the drug-receptor interaction and calcium transport in smooth muscle / L. Hurwitz, W. Hubbard, S. Little // Pharmacol. Exper. Ther. — 1972. — Vol. 183, N 1. — P. 117.

Iglesias M. A. AMP-activated protein kinase activation by AICAR increases both muscle fatty acid and glucose uptake in white muscle of insulin-resistant rats in vivo / M. A. Iglesias, S. M. Furler, G. J. Cooney [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1649–1654.

Jorgensen S. B. Knockout of the  $\beta_2$  but not  $\beta_1$ -AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle / S. B. Jorgensen, B. Viollet, F. Andreelli [et al.] // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 1070–1079.

Kerr R. The Practical use of Anabolic Steroids with Athletes / R. Kerr. — San Gabriel, CA: Robert Kerr Publishing, 1982.

Kim J. E. AMP-activated protein kinase activation by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside (AICAR) inhibits palmitate-induced endothelial cell apoptosis through reactive oxygen species suppression / J. E. Kim, Y. W. Kim, I. K. Lee [et al.] // J. Pharmacol. Sci. — 2008. — Vol. 106, N 3. — P. 394–403.

Kim S.-H. Rosiglitazone regulates glycogen synthase kinase-3 via a PPAR-independent mechanism, and reduces neointimal hyperplasia after vascular injury / S.-H. Kim, C.-S. Lee, H.-M. Yang [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 29.

Knopp W. D. Ergogenic drugs in sports / W. D. Knopp, T. W. Wang, B. R. Bach // Clin. Sports Med. — 1997. — Vol. 16, Issue 3. — P. 375–392.

Kremer D. K. Role of AMP kinase and PPAR $\delta$  in the regulation of lipid and glucose metabolism in human skeletal muscle / D. K. Kremer, L. Al-Khalili, B. Guigas [et al.] // J. Biol. Chem. — 2007. — Vol. 282, N 27. — P. 19313–19320.

Kuhn C. M. Anabolic steroids / C. M. Kuhn // Recent Prog. Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — P. 411–434.

Landry G. L. Anabolic steroid abuse / G. L. Landry, Jr. W. Primos // Adv. Ped. — 1990. — Vol. 37. — P. 185–205.

Lemieux K. The AMP-activated protein kinase activator AICAR does not induce GLUT4 translocation to transverse tubules but stimulates glucose uptake and p38 mitogen-activated protein kinases and in skeletal muscle / K. Lemieux, D. Konrad, A. Klip [et al.] // FASEB J. — 2003. — Vol. 17. — P. 1658–1665.

Lingrel J. B. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase / J. B. Lingrel, T. Kuntzweiler // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 69. — P. 19659–19662.

Lown B. The Clinical Significance of Postextrasystolic T-Wave Changes / B. Lown, V. Genong, S. Levine // Circulation. — 1952. — Vol. 6. — P. 538–548.

Maravelias C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes / C. Maravelias, A. Dona, M. Stefanidou // Toxicol. Lett. — 2005. — Vol. 158. — P. 167–175.

Meirhaeghe A. Impact of genetic variation of PPAR $\gamma$  in humans / A. Meirhaeghe, P. Amouyel // Mol. Genet. Metab. — 2004. — Vol. 83, N 1–2. — P. 93–102.

Mukherjee F. F. Possible role of AICAR and compound C on the AMPK pathway and on glycolysis in CT-2A and astrocytes under low glucose conditions / F. F. Mukherjee // Mol. Cancer. — 2008. — Vol. 7, N 37. — P. 1476–1488.

Narkar V. A. AMPK and PPAR $\delta$  agonists are exercise mimetics / V. A. Narkar, M. Downes, R. T. Yu [et al.] // Cell. — 2008. — Vol. 134. — P. 1–11.

Parfinovitch Yu. Tibetan Medical Paintings. Illustrations of the Blue Beryl treatise of Sangye Gyamtso (1653–1705) / Yu. Parfinovitch, M. Fernand, D. Gyurme. — London: Serindia Publications, Inc., 1992.

Pound R. Inside Olympics / R. Pound. — Toronto: John Wiley & Sons, 2004. — 288 p.

Principles of Medical Pharmacology / H. Kalant, W. H. E. Roschlan (Eds.). — Oxford: Oxford University Press, 1988.

Prohormones are a thing of the past — SARM-X is the future. — Website: <http://www.maxperformance.com/mhp/myweb.php?hls=1223>

Raab W. Specific avidity of the heart muscle to absorb and store epinephrine and norepinephrine / W. Raab, W. Giggie // Circulation. — 1955. — N 3. — P. 553–558.

Risurus U. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\delta$  promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative



stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men / U. Risurus, D. Sprecher, T. Johnson [et al.] // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, N 2. — P. 332—339.

Schmidt A. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids / A. Schmidt, N. Endo, S. J. Rutledge [et al.] // Mol. Endocrinol. — 1992. — Vol. 6, N 10. — P. 1634—1641.

Sugalen C. AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside) reduces glucose uptake via the inhibition of NHE1 in isolated rat ventricular cardiomyocytes / C. Sugalen, S. L. Longnus, D. Baetz [et al.] // Endocrinology. — 2007. — Vol. 27. — P. 1232—1240.

Szناidman M. L. Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) — synthesis and biological activity / M. L. Szناidman, C. D. Haffner, P. R. Maloney [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13, N 9. — P. 1517—1521.

Templeton B. Gene @ Cell Therapy / B. Templeton. — Марсель: Marcel Dekker, 2003. — 1140 p.

Urhausen A. Echocardiographic criteria of physiological left ventricular hypertrophy in combined strength- and endurance-trained athletes / A. Urhausen, T. Monz, W. Kindermann // Int. J. Card. Imaging. — 1997. — V. 13, № 1. — P. 43—52.

Vadusz I. AMP-activated protein kinase regulates CO<sub>2</sub>-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na, K-ATPase endocytosis / I. Vadusz, L. A. Dada, A. Briva // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, N 2. — P. 752—762.

Warden S. J. Are "exercise pills" the answer to the growing problem of physical inactivity? / S. J. Warden, R. K. Fuchs // Br. J. Sports Med. — 2008. — Vol. 42. — P. 862—863.

Wood F. Natural history of dilated cardiomyopathy: from asymptomatic left ventricular dysfunction to heart failure — a subgroup analysis from the Trieste Cardiomyopathy Registry / F. Wood, A. Jonson, F. No [et al.] // J. Cardiovasc. Med. — 1942. — Vol. 137, N 6. — P. 1573—1574.

Woollhead A. M. Phenformin and 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside (AICAR) activation of AMP-activated protein kinase inhibits transepithelial Na<sup>+</sup> transport across H441 lung cells / A. M. Woollhead, J. W. Scott, D. G. Hardie [et al.] // J. Physiol. — 2005. — Vol. 566. — P. 781—792.

Yu S. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors / S. Yu, J. K. Reddy // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — Vol. 1771, N 8. — P. 936—951.

<http://bigbord.net/stati/sport/3061.html>.

<http://www.cbio.ru>. Коммерческие биотехнологии.

<http://www.firstsportukraine.com>.

<http://www.medical-weight-loss-guide.com/AICAR.html>. AICAR and GW 1516 — The Exercise Pill.

<http://www.newsru.com/sport/29may2009/wash.html>.

[http://www.sport.belta.by/ru/news/hockey/nhl?mode=one\\_new&id=10055](http://www.sport.belta.by/ru/news/hockey/nhl?mode=one_new&id=10055).

[http://www.steroid.ru/books\\_ska\\_1.htm](http://www.steroid.ru/books_ska_1.htm).



Науково-виробниче видання

# Фармакологія спорту

За загальною редакцією

*Олійника Сергія Анатолійовича  
Гуніної Лариси Михайлівни  
Сейфулли Рошена Джафаровича*

*(російською мовою)*

Редагування — *Лідія Василеня, Вікторія Зубаток, Людмила Прокопенко*

Коректура — *Алевтина Ніколаєва, Надія Отрох*

Комп'ютерне верстання — *Алла Богдан*

Підп. до друку 17.11.2009. Формат 60 × 90/8. Папір офсет.

Гарнітура "Times ET". Друк офсет. Ум. друк. арк. 80,0.

Тираж 3000 пр. Зам. 0—13.

Видавництво Національного університету фізичного виховання і спорту України  
"Олімпійська література"

03680, Київ-150, вул. Фізкультури, 1

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2078 від 27.01.2005

Віддруковано ЗАТ "Книга"

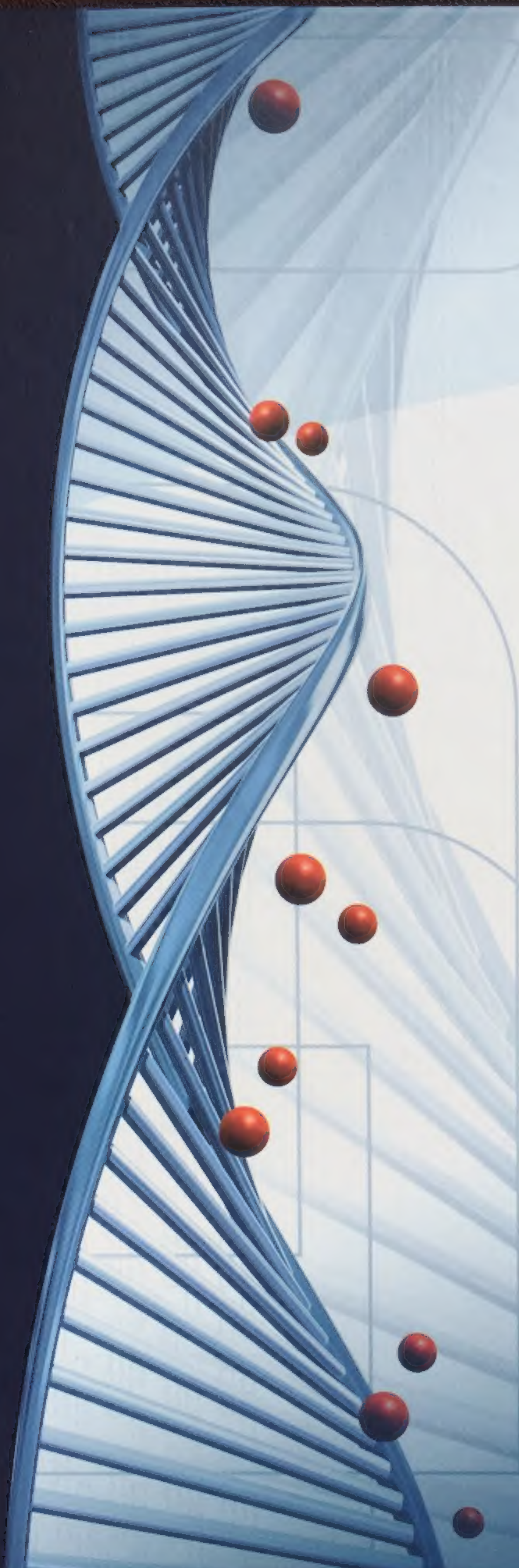
04053, Київ-53, вул. Артема, 25

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2325 від 25.10.2005









В книге на основе современных данных медицинских, биологических и спортивно-педагогических дисциплин освещены основные вопросы фармакологии спорта как сферы научного знания и практической деятельности.

Раскрыты фундаментальные положения общей фармакологии применительно к фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов и биологически активных веществ при интенсивных физических нагрузках.

Представлена частная фармакология препаратов различных групп, применяемых в практике подготовки спортсменов высокого класса, четко определена сфера действия конкретного препарата. Большое внимание уделено проблеме допинга в современном спорте, объяснены причины использования запрещенных веществ и их распространенность в спорте высших достижений, а также в любительском и детско-юношеском спорте. Дана фармакологическая характеристика основных допинговых препаратов, показано их влияние на здоровье, качество жизни и спортивное долголетие спортсменов, а также на эффективность тренировочной и соревновательной деятельности.

Подробно освещена роль Международного олимпийского комитета и Всемирного антидопингового агентства в борьбе с применением допинга в спорте, намечены возможные пути решения этой важной проблемы.

Для спортивных врачей, фармакологов, тренеров, спортивных менеджеров, научных работников, преподавателей и студентов медицинских и спортивных высших учебных заведений.





# Фармакология Стопта